

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ПЕПТИДОВ НА ТОКИ NMDA- И АМРА-РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОНОВ КОРЫ, ГИППОКАМПА И МОЗЖЕЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС****В.В. Григорьев, Е.В. Бовина***Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл почта: bovin_a_e@iras.ac.ru

Полученные результаты показывают, что эндогенные пептиды играют важную роль в регуляции глутаматергической медиаторной системы мозга. Они действуют в очень низких концентрациях, начиная с концентрации 1×10^{-14} М, концентрационно зависимо и обратимо, что говорит об исключительной специфичности соответствующих рецепторов. Диапазон оказываемого ими влияния на ответы постсинаптических глутаматных рецепторов достаточно узок и, как правило, не превышает 60–70% изменения от уровня контрольных значений. Нами впервые установлено, что кортикотропин-подобный промежуточный лобный пептид (CLIP) блокирует NMDA-рецепторы и потенцирует АМРА-рецепторы в широком диапазоне концентраций (6 порядков), что является очень важным для проявления память-стимулирующего эффекта. Соматостатин, блокирующий NMDA-рецепторы и потенцирующий АМРА-рецепторы, также играет важную роль в механизмах формирования памяти. Очевидно большое сходство в действии обоих пептидов на АМРА- и NMDA-рецепторы. Полученные нами результаты дают первые сведения о том, как эндогенные соединения могут осуществлять регуляцию, в том числе и когнитивных процессов и механизмов памяти, включающих регуляцию АМРА- и NMDA-рецепторов.

Ключевые слова: NMDA-рецепторы; АМРА-рецепторы; дельта-сон-вызывающий пептид (DSIP); кортикотропин-подобный промежуточный лобный пептид (CLIP); соматостатин; уридин; мурамиловые дипептиды (MDP)

DOI: 10.18097/BMCRM00021**ВВЕДЕНИЕ**

В последнее время вновь возрос интерес к изучению влияния эндогенных гормонов и пептидов на нейрональные и, в первую очередь, на глутаматные рецепторы [1]. С одной стороны, эти исследования могут составить основу фундаментальных знаний о механизмах внутренней саморегуляции организма, с другой – имеют практическое значение: уточнение механизма патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний, а также когнитивных функций, учитывая важнейшую роль глутаматных рецепторов в этих процессах. Нами отобран ряд физиологически активных веществ, в механизме действия которых можно предположить их влияние на глутаматные рецепторы ЦНС. В связи с этим знания о механизмах регуляторного действия эндогенных пептидов, направленность их действия, количественные показатели могут иметь крайне важное значение при отборе новых соединений в качестве лекарственных средств и оценке терапевтического эффекта новых соединений.

Целью работы было исследование действия ряда эндогенных гормонов и пептидов на глутаматные рецепторы NMDA- и АМРА-типов, играющих важнейшую роль в механизмах памяти.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения трансмембранных токов исследуемых нейронов Пуркинье мозжечка и нейронов коры головного мозга крыс, а также культивируемых нейронов гиппокампа крыс был использован электрофизиологический метод

patch-clamp в конфигурации whole cell [2]. Нейроны Пуркинье выделяли из мозжечков 12–16-дневных крыс популяции Вистар. Для выделения использовали модифицированный метод Канеды [3]. Срезы мозжечка толщиной 400–600 мкм помещали в термостатируемую камеру объемом 10 мл. Раствор для выделения имел следующий состав (в мМ): NaCl 150.0; KCl 5.0; CaCl₂ 2.0; MgSO₄·7H₂O 2.0; HEPES 10.0; глюкоза 15.0 (pH 7.42). Срезы инкубировали в этом растворе в течение 60 мин, после чего раствор заменяли на аналогичный, содержащий проназу (2 мг/мл), коллагеназу (1 мг/мл), и инкубировали в течение 70 мин. После отмывки первоначальным раствором в течение 20 мин срезы помещали в чашку Петри и разъединяли механическим способом при помощи пастеровской пипетки. Растворы во время инкубации нейронов непрерывно продували 100% O₂ при 34°C.

Аналогичным образом получали и обрабатывали срезы коры головного мозга крыс с той разницей, что возраст крыс составлял 7–9 суток, а время инкубации с ферментами составляло 14–16 мин в зависимости от возраста животных. Исследуемые нейроны помещали в рабочую камеру объемом 0.6 мл. Рабочий раствор имел состав (в мМ): NaCl 150.0; KCl 5.0; CaCl₂ 2.6; MgSO₄·7H₂O 2.0; HEPES 10.0; глюкоза 15.0 (pH 7.36).

Часть экспериментов выполнена на культуральных нейронах гиппокампа крыс. Нейроны получали из гиппокампов новорожденных крыс (1–2 суток) при помощи трипсинизации с последующим пипетированием. Суспендированные в культуральной среде клетки вносили по 3 мл в лунки 6-луночного планшета ("Nunc", США) или в чашки Петри,



куда предварительно помещали стёкла, покрытые поли-L-лизиним. Концентрация клеток, как правило, составляла 2.5×10^6 – 5×10^6 клеток/мл. Культуральная среда состояла из минимальной среды Игла и среды DME/F12 (1 : 1), дополненной 10% телячьей сыворотки, глутамином (2 мМ), гентамицином (50 мкМ), глюкозой (15 мМ) и KCl (20 мМ), pH среды доводили NaHCO_3 до 7–7.4. Планшеты с культурами помещали в CO_2 -инкубатор при 37°C и 100% влажности. На 2–3-е сутки культивирования добавляли цитозинарабинозид в концентрации 10–20 мкМ. Через 6–7 дней культивирования в среду добавляли 1 мг/мл глюкозы или проводили смену среды.

Трансмембранные токи вызывались активацией AMPA-рецепторов аппликацией растворов агониста этих рецепторов – каиновой кислоты и активацией NMDA-рецепторов – аппликацией растворов агониста этих рецепторов NMDA методом быстрой суперфузии растворов. Регистрация токов осуществлена при помощи боросиликатных микроэлектродов (сопротивление 2.5–5.5 мОм), заполненных следующим составом (в мМ): KCl 140.0; EGTA 11.0; CaCl_2 1.0; MgCl_2 1.0; HEPES 10.0; ATP 5.0; pH 7.2.

Для регистрации использовали прибор EPC-9 (“НЕКА”, Германия). Запись токов осуществлялась при помощи лицензионной программы Pulse (“НЕКА”) на жёсткий диск компьютера Pentium-3. Обработка результатов осуществлялась при помощи программы Pulsefit (“НЕКА”).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программы Microsoft Excel. Результаты представлены в виде средних арифметических величин \pm ошибка средней. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента; различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$. Построение графиков осуществляли также с помощью программы Microsoft Excel.

В работе исследованы следующие вещества: дельта-сон-вызывающий пептид (DSIP – Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu), кортикотропин-подобный промежуточный лобный пептид (CLIP – L-arginyl-L-prolyl-L-valyl-L-lysyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-prolyl-L-asparaginyl-L-glycyl-L-alanyl-L- α -glutamyl-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl-L-seryl-L-alanyl-L- α -glutamyl-L-alanyl-L-phenylalanyl-L-prolyl-L-leucyl-L- α -glutamyl-L-phenylalanine), соматостатин, уридин, мурамиловые дипептиды (MDP – N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мурамил-L-аланил-D-глутаминовая кислота). Структуры соматостатина и уридина представлены на рисунке 1. Все препараты производятся компанией “Sigma” (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электрофизиологические эксперименты показали, что DSIP в диапазоне концентраций 1×10^{-13} – 1×10^{-7} М оказывает концентрационно-зависимую блокаду NMDA-активируемых токов в нейронах коры (рис. 2). Начиная с концентрации DSIP 1×10^{-13} М величина ответов в нейронах коры составляла в среднем 40% от контрольных величин. В нейронах гиппокампа

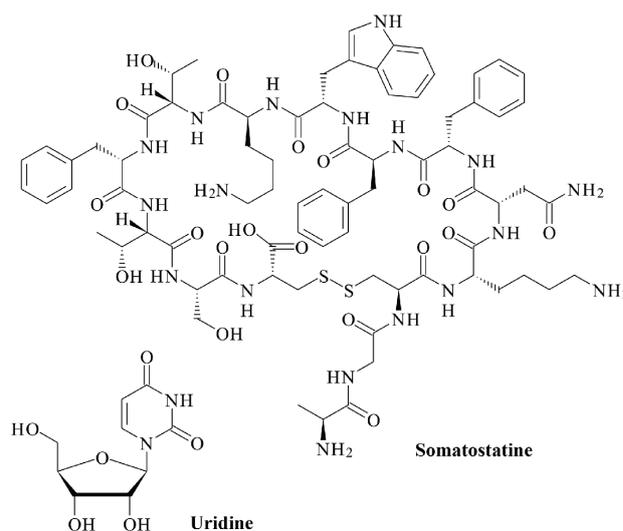


Рисунок 1. Структуры соматостатина и уридина.

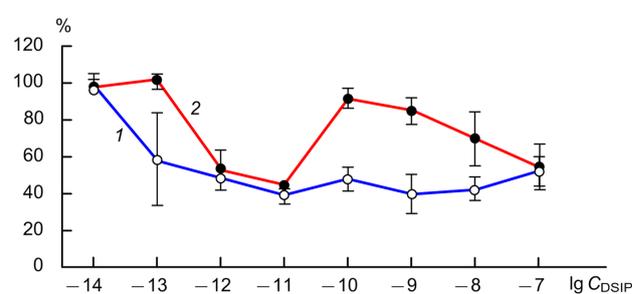


Рисунок 2. Влияние DSIP на NMDA-активируемые токи в нейронах гиппокампа и коры головного мозга крыс. lgCDSIP – логарифм концентраций DSIP, М; % – амплитуда токов по отношению к контролю (контроль равен 100%). Кривая 1 – нейроны коры, кривая 2 – нейроны гиппокампа.

его действие несколько отличается: блокирующий эффект наблюдается с концентраций DSIP на порядок выше – 1×10^{-12} М и имеет волнообразный характер (рис. 2).

Хотя блокада начиналась с очень низких концентраций DSIP, дальнейшее увеличение концентрации DSIP не приводило к усилению блокирующего эффекта: максимум блокады наблюдался при концентрациях 1×10^{-12} М для нейронов коры и 1×10^{-11} М – для нейронов гиппокампа. Высокие концентрации в нейронах гиппокампа оказывали даже меньший блокирующий эффект, а в нейронах коры колебались незначительно около максимального значения, достигнутого при концентрации 1×10^{-12} М.

В нейронах гиппокампа DSIP практически не влиял на амплитуду токов AMPA-рецепторов в диапазоне концентраций 1×10^{-13} – 1×10^{-7} М [4].

CLIP почти во всём диапазоне исследованных концентраций вызывал статистически достоверную блокаду NMDA-активируемых токов в культивируемых нейронах гиппокампа крыс. Зависимость величины блокады от концентрации носила почти U-образный характер, достигая своего максимума в дозе 1×10^{-11} М, а затем несколько снижаясь (рис. 3).

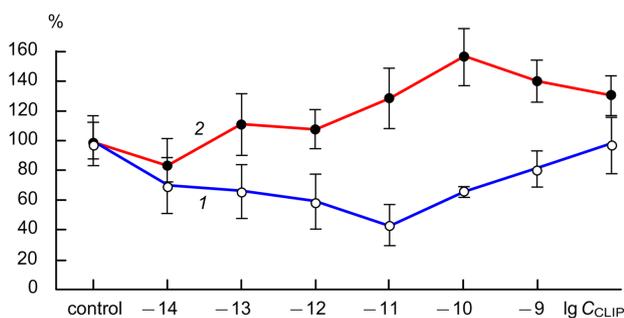


Рисунок 3. Влияние CLIP на NMDA- (1) и КК-активируемые токи (2) в культивируемых нейронах гиппокампа крыс. lgCCLIP – логарифм концентраций CLIP, М; % – амплитуда токов по отношению к контролю (контроль = 100%).

Однако в этих же нейронах CLIP действовал на токи, активируемые каиновой кислотой (КК), совсем по-другому. CLIP только в концентрации 1×10^{-14} М вызывал незначительную блокаду каинат-индуцированных токов, однако во всех других исследованных концентрациях он вызывал потенциацию токов. Величина этой потенциации была максимальной при концентрации CLIP 1×10^{-10} М и составляла 156% по сравнению с контрольными значениями (рис. 3). Блокада постсинаптических токов полностью снимается только при концентрации CLIP 1×10^{-8} М [5].

Блокирующий эффект соматостатина на NMDA-активируемые токи в культивируемых нейронах гиппокампа носит U-образный характер: он достигает максимума при концентрации 10^{-12} М (ответы составляют 36%) и практически отсутствует при концентрации 10^{-8} М (ответы составляют 90% от контроля) (рис. 4). Соматостатин во всем диапазоне концентраций 1×10^{-14} – 1×10^{-7} М увеличивал ответы на каинат в нейронах мозжечка (рис. 4). Величина потенциации составляла 22–62%. Следует заметить, что варибельность влияния соматостатина на амплитуду КК-активируемых токов в разных нейронах была значительной, что нашло своё отражение в величине стандартного отклонения от средних значений.

Таким образом, соматостатин блокировал NMDA- и потенцировал AMPA-рецепторы в широком диапазоне доз. Полученные данные свидетельствуют о том,

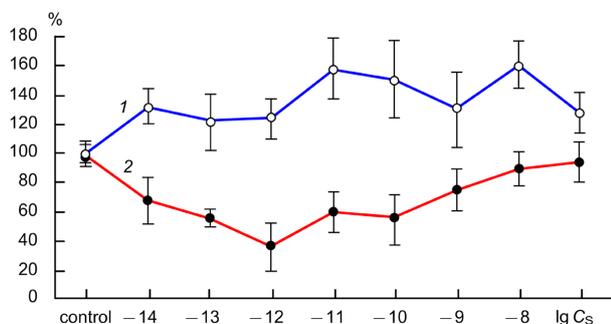


Рисунок 4. Влияние соматостатина на КК- (1) и NMDA-вызванные токи (2) в культивируемых нейронах гиппокампа крыс. lgCS – логарифм концентраций соматостатина, М; % – амплитуда токов по отношению к контролю (контроль = 100%).

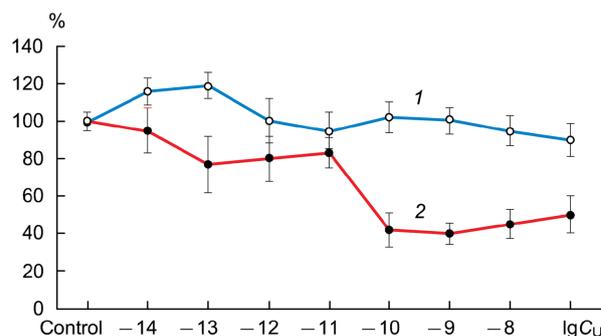


Рисунок 5. Влияние уридина на КК- (1) и NMDA-вызванные токи (2) в культивируемых нейронах гиппокампа крыс. lgCU – логарифм концентраций уридина, М; % – амплитуда токов по отношению к контролю (контроль = 100%).

что соматостатин способен эффективно модулировать глутаматергическую синаптическую передачу [6].

Как показали наши исследования, уридин во всем диапазоне исследованных концентраций (1×10^{-14} – 1×10^{-7} М) вызывал блокаду NMDA-активируемых токов: незначительную в концентрации 1×10^{-14} М (на 7%) и выраженную в концентрации 1×10^{-10} М (на 62%). Достоверные отличия от контроля были показаны для концентраций уридина 1×10^{-13} и 1×10^{-10} М (рис. 5).

Уридин в концентрации 1×10^{-13} М вызывал незначительное увеличение КК-активируемых токов. При концентрациях уридина 1×10^{-12} и 1×10^{-11} М ответы составляли 88 и 69% от контрольных значений соответственно, а в концентрации 1×10^{-10} М уридин не оказывал какого-либо влияния на амплитуду КК-активируемых токов (рис. 5). Дальнейшее увеличение концентрации уридина вызывало незначительное увеличение его блокирующего действия.

Полученные результаты говорят о блокирующем влиянии уридина на NMDA- и каинатные рецепторы в нейронах гиппокампа мозга крыс.

В диапазоне концентраций 1×10^{-13} – 1×10^{-8} М MDP вызывали уменьшение амплитуды NMDA-активируемых токов в нейронах гиппокампа крыс. В диапазоне концентраций 1×10^{-11} – 1×10^{-10} М ответы составляют в среднем 60–70% от контроля ($p \leq 0,05$) (рис. 6). Кроме того, MDP вызывали уменьшение

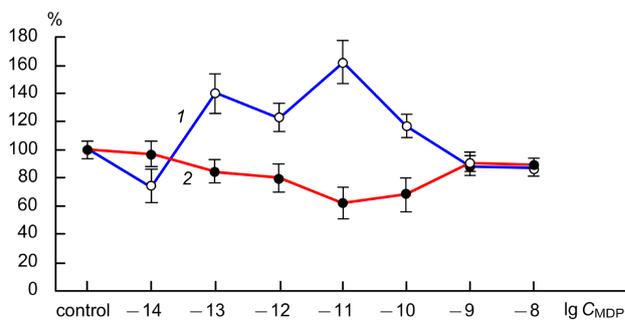


Рисунок 6. Влияние MDP на КК- (1) и NMDA-вызванные токи (2) в культивируемых нейронах гиппокампа головного мозга крыс. lgC_{MDP} – логарифм концентраций MDP, М; % – амплитуда токов по отношению к контролю (контроль = 100%).

КК-вызванных токов в нейронах гиппокампа в концентрации 1×10^{-14} М на 25%. Однако начиная с концентрации 1×10^{-13} М и до 1×10^{-9} М MDP вызывали увеличение КК-активируемых токов, но в концентрации 1×10^{-8} М MDP вновь вызывали небольшую блокаду КК-вызванных токов (рис. 6) [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, установлено, что исследованные эндогенные пептиды играют важную роль в регуляции глутаматергической медиаторной системы мозга. Они действуют в очень низких концентрациях, начиная с концентрации 1×10^{-14} М, концентрационно зависимо и обратимо, что говорит об исключительной специфичности соответствующих рецепторов. Диапазон оказываемого ими влияния на ответы постсинаптических глутаматных рецепторов достаточно узок и, как правило, не превышает 60–70% изменения от уровня контрольных значений.

Показано, что DSIP блокирует NMDA-рецепторы. Вероятно, его действие имеет нейропротекторное значение как важный компонент сна – необходимого охранительного и восстановительного состояния организма [8]. Определенный интерес, на наш взгляд, имеют выявленные различия в действии DSIP на NMDA-рецепторы в нейронах коры и гиппокампа. Если для нейронов коры характерно значительное торможение NMDA-рецепторов практически во всём исследованном диапазоне концентраций, то для нейронов гиппокампа это торможение наблюдается только в узком диапазоне концентраций, а в других концентрациях блокирующий эффект имеет минимальное значение. Возможно, это связано с особой ролью гиппокампа в процессах памяти. В то же время, мы не смогли обнаружить влияния DSIP на AMPA-рецепторы.

Уридин вызывал значительную концентрационно-зависимую блокаду NMDA-рецепторов. Учитывая сомногенное действие уридина, можно предположить, что он играет важную роль как в процессах общего торможении ЦНС, так и нейропротекторную роль во время сна [9].

Нами предположен вероятный механизм участия CLIP в механизмах памяти. Как было показано ранее, концентрация CLIP в мозге увеличивается во время фазы парадоксального сна, во время которого происходит консолидация памяти [10, 11]. Мы предполагаем, что усиление памяти происходит, в первую очередь, за счёт потенциации ответов AMPA-рецепторов, которую вызывает CLIP в широком диапазоне концентраций. Кроме того, CLIP блокирует ответы NMDA-рецепторов.

Соматостатин в наших экспериментах блокировал NMDA-рецепторы, но активировал AMPA-рецепторы практически во всем диапазоне концентраций. Это хорошо согласуется с его противосудорожным действием и участием в процессах памяти [12]. Авторы исследования [13] показали, что соматостатин, так же как и в наших экспериментах, блокировал токи NMDA. Полученные нами данные подтверждают нейропротекторную роль соматостатина.

Мурамиловые дипептиды потенцировали AMPA- и блокировали NMDA-рецепторы, хотя их роль в когнитивных процессах пока не установлена.

Наибольший интерес представляют данные о действии CLIP – фрагмента адено-кортикотропного гормона (АКТГ) – на глутаматные рецепторы. CLIP оказывает стимулирующее влияние на память во время фазы парадоксального сна [14, 15]. Нами впервые установлено, что CLIP блокирует NMDA-рецепторы и потенцирует AMPA-рецепторы в широком диапазоне концентраций (6 порядков), что является крайне важным для проявления такого память-стимулирующего эффекта. Данное положение полностью относится и к соматостатину, который также блокирует NMDA-рецепторы и потенцирует AMPA-рецепторы, а также играет важную роль в механизмах формирования памяти [12]. Очевидно большое сходство в действии обоих пептидов на AMPA- и NMDA-рецепторы.

Полученные нами результаты показывают, как эндогенные соединения могут осуществлять регуляцию когнитивных процессов и памяти. Этот механизм заключается в регуляции AMPA- и NMDA-рецепторов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена по теме 48.8. “Поиск и исследование механизмов действия нейропротекторов и стимуляторов когнитивных функций” в рамках Государственного задания ИФАВ РАН (тема по ГЗ №0090-2017-0019). В работе использовано оборудование ЦКП ИФАВ РАН (Соглашение №14.621.21.0008, идентификатор работ RFMEFI62114X0008).

ЛИТЕРАТУРА

1. Umriukhin, P.E. (2002) Delta sleep-inducing peptide blocks excitatory effects of glutamate on rat brain neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 134(1), 5-7. DOI: 10.1023/A:1020679815690
2. Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B., Sigworth, F.J. (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 391(2), 85-100. DOI: 10.1007/BF00656997
3. Kaneda, M., Nakamura, H., Akaike, N. (1988) Mechanical and enzymatic isolation of mammalian CNS neurons. *Neuroscience Research*, 5(4), 299-315. DOI: 10.1016/0168-0102(88)90032-6
4. Grigor'ev, V.V., Ivanova, T.A., Kustova, E.A., Petrova, L.N., Serkova, T.P., Bachurin, S.O. (2006) Effects of delta sleep-inducing peptide on pre- and postsynaptic glutamate and postsynaptic GABA receptors in neurons of the cortex, hippocampus, and cerebellum in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 142(2), 186-188. DOI: 10.1007/s10517-006-0323-9
5. Grigoriev, V.V., Petrova, L.N., Ivanova, T.A., Gabreliyan, A.V., Serkova, T.P. (2009) Effect of corticotropin-like intermediate lobe peptide on presynaptic and postsynaptic glutamate receptors and postsynaptic GABA receptors in rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 147(3), 319-322. DOI: 10.1007/s10517-009-0499-x

6. Grigoriev, V.V., Petrova, L.N., Gabrelian, A.V., Zamoyski, V.L., Serkova, T.P., Bachurin, S.O. (2012) Effect of somatostatin on presynaptic and postsynaptic glutamate receptors and postsynaptic GABA receptors in the neurons of rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 154(1), 10-12. DOI: 10.1007/s10517-012-1862-x
7. Grigoriev, V.V., Petrova, L.N., Gabreliyan, A.V., Ivanova, T.A. (2008) Effect of muramyl dipeptides on postsynaptic GABA, NMDA, and AMPA receptors and presynaptic NMDA receptors in rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 146(3), 276-278. DOI: 10.1007/s10517-008-0283-3
8. Stanojlovic, O.P., Zivanovic, D.P., Mirkovic, S.D., Mikhaleva, I.I. (2005) Antiepileptic activity of delta sleep-inducing peptide and its analogue in metaphit-provoked seizures in rats. *Seizure*, 14(4), 240-247. DOI: 10.1016/j.seizure.2005.02.001
9. Kimura, T., Ho, I.K., Yamamoto, I. (2001) Uridine receptor: discovery and its involvement in sleep mechanism. *Sleep*, 24(3), 251-260.
10. Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., Eustache, F. (2004) Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27(3), 395-401. DOI: 10.1093/sleep/27.3.395
11. Wetzel, W., Balschun, D., Janke, S., Vogel, D., Wagner, T. (1994) Effects of CLIP (corticotropin-like intermediate lobe peptide) and CLIP fragments on paradoxical sleep in rats. *Peptides*, 15(2), 237-241. DOI: 10.1016/0196-9781(94)90008-6
12. Matsuoka, N., Maeda, N., Yamaguchi, I., Satoh, M. (1994) Possible involvement of brain somatostatin in the memory formation of rats and the cognitive enhancing action of FR121196 in passive avoidance task. *Brain Research*, 642(1-2), 11-119. DOI: 10.1016/0006-8993(94)90900-8
13. Tallent, M.K., Siggins, G.R. (1997) Somatostatin depresses excitatory but not inhibitory neurotransmission in rat CA1 hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 78(6), 3008-3018. DOI: 10.1152/jn.1997.78.6.3008v
14. Ambrosini, M.V., Giuditta, A. (2001) Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Medicine Reviews*, 5(6), 477-490. DOI: 10.1053/smr.2001.0180
15. Wetzel, W., Wagner, T., Balschun, D. (2003) REM sleep enhancement induced by different procedures improves memory retention in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 18(9), 2611-2617. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02890.x

Поступила: 18. 05. 2018.
Принята к публикации: 10. 08. 2018.

EFFECT OF ENDOGENOUS PEPTIDES ON THE CURRENTS OF NMDA- AND AMPA-RECEPTORS OF NEURONS OF THE CORTEX, HIPPOCAMPUS AND CEREBELLUM OF RAT BRAIN

*V.V. Grigoriev, E.V. Bovina**

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: bovin_e@ipac.ac.ru

The obtained results show that endogenous peptides play an important role in the regulation of the glutamatergic mediator system of the brain. They act in extremely low concentrations, starting at 1×10^{-14} M, their effects are concentration-dependent and reversible, thus indicating the exclusive specificity of the corresponding receptors. The range of their influence on responses of postsynaptic glutamate receptors is rather narrow and, as a rule, does not exceed 60-70% of control. We have demonstrated for the first time that CLIP blocks NMDA receptors and potentiates AMPA receptors in a wide range of concentrations (6 orders of magnitude); this is very important for manifestation of memory-stimulating effect. Somatostatin blocking NMDA receptors and potentiating AMPA receptors, also plays an important role in the mechanisms of memory formation. Obviously, there is a great similarity in the action of both peptides on AMPA and NMDA receptors. Thus our results provide the first information about regulation of including cognitive processes and memory mechanisms by endogenous compounds. This mechanism particularly involves regulation of AMPA and NMDA receptors in the brain.

Key words: NMDA- and AMPA-receptors; delta-sleep-inducing peptide (DSIP); corticotropin-like intermediate frontal peptide (CLIP); somatostatin; uridine; muramyl dipeptides (MDP)

ACKNOWLEDGMENTS

The study was conducted in accordance to the Research Topic no. 48.8 "The search and determination of the mechanisms of neuroprotectors and stimulators of cognitive functions" in the framework of the State Task of the Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences (Topic: No: 0090-2017-0019). The equipment of the Centre of the collective usage of IPAC RAS has been used in the work (Agreement No. 14.621.21.0008, work identifier RFMEFI62114X0008).