

ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА МЫШЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИЙНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Береговой Н.А.¹, Сорокина Н.С.¹, Воевода М.И.¹, Старостина М.В.¹

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: ber@niimbb.ru

В работе изучали влияние миелопептидов (МП) на синаптическую пластичность на модели длительной посттетанической потенциации (ДПТП) в срезах гиппокампа интактных мышей и мышей с хронической зависимостью от морфина. Были обнаружены различия в действии миелопептидов на формирование ДПТП в срезах гиппокампа интактных мышей: если МП1 и МП2 полностью блокировали развитие потенциации, то МП5 вызывал фасилитацию ДПТП, МП3 и МП4 не оказывали влияния на характеристики ДПТП, в присутствии МП6 развивалась только кратковременная потенциация. Хроническая зависимость от морфина приводит к нарушению синаптической пластичности гиппокампа, при этом изменялся характер ответов на два контрастных по действию на срезы интактных животных МП1 – МП2 и МП5. Изменение эффектов МП могло быть следствием изменения синапсов при действии морфина. Полученные данные подтверждают роль миелопептидов, как коммуникаторов между иммунной и нервной системой, способность миелопептидов тормозить формирование хронической зависимости от морфина, их протекторное действие при морфиновой токсичности и пр. позволяют предположить, что на основе этой группы пептидов могут быть разработаны новые лекарственные средства для комплексной терапии наркотической зависимости.

Ключевые слова: наркотическая зависимость, миелопептиды, синаптическая пластичность, гиппокамп.

Исследование проведено в рамках темы ФИЦ ФТМ FGMU-2022-0001. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

THE EFFECT OF MYELOPEPTIDES ON SYNAPTIC PLASTICITY OF THE HIPPOCAMPUS OF INTACT MICE AND IN ANIMALS WITH CHRONIC OPIATE ADDICTION

Beregovoy N.A.¹, Sorokina N.S.¹, Voevoda M.I.¹, Starostina M.V.¹

¹FRC FTM, Novosibirsk, e-mail: ber@niimbb.ru

The effect of myelopeptides (MP) on synaptic plasticity was studied in a model of long term potentiation (LTP) in hippocampal slices of intact mice and mice with chronic morphine dependence. Differences were found in the effect of myelopeptides on the development of LTP in slices of the hippocampus of intact mice: if MP1 and MP2 completely blocked the formation of potentiation, then MP5 caused the facilitation of LTP, MP3 and MP4 did not affect the characteristics of LTP, only short-term potentiation developed in the presence of MP6. Chronic dependence on morphine leads to a violation of the synaptic plasticity of the hippocampus, while the nature of responses to two contrasting effects on sections of intact animals MP1 – MP2 and MP5 changed. The change in the effects of MP could be a consequence of changes in synapses under the action of morphine. In general, the results confirm that MP are communicators between the immune system and the nervous system, and their effects depend on the state of the nervous tissue.

Keywords: drug addiction, myelopeptides, synaptic plasticity, hippocampus.

The study was carried out within the framework of the topic of the FRC FTM FGMU-2022-0001. The work was carried out using the equipment of the Center for Collective Use “Proteomic Analysis”, supported by funding from the Ministry of Education and Science of Russia (agreement No. 075-15-2021-691).

Взаимодействие иммунной и нервной систем играет важную роль в обеспечении гомеостаза организма. Секретируемые клетками иммунной системы молекулы – цитокины, хемокины, пептиды тимуса – не только участвуют в регуляции состояния иммунной системы, но могут влиять на функциональную активность нервной системы. К классу регуляторных молекул иммунной системы относятся пептиды костного мозга – миелопептиды, структура и функции в иммунной системе которых довольно полно изучены [1]. Было также показано, что иммуномодулирующий препарат Миелопид, содержащий миелопептиды, влияет на поведение и болевую чувствительность животных, что позволило высказать предположение о том, что миелопептиды являются «коммуникаторами», обеспечивающими взаимодействие иммунной и нервной систем [2]. К сожалению, работы в этой области не имели продолжения. Изучая действие иммуномодуляторов на развитие хронической зависимости от морфина у животных, мы показали, что Миелопид тормозил развитие зависимости и поддерживал нормальное состояние иммунной системы, нарушенное потреблением морфина животными [3; 4]. В экспериментах *in vitro* на нейробластеме мыши была обнаружена способность входящих в состав Миелопида миелопептидов вызывать дифференцировку нейробластов и их нейропротекторные свойства при токсическом действии морфина, а также при депривации кислорода и глюкозы [5]. Миелопептиды замедляли развитие толерантности к морфину, влияя на анальгетические свойства морфина на уровне спинального рефлекса и центральных механизмов восприятия боли [6]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что спектр биологической активности миелопептидов может быть шире, чем регуляция активности иммунной системы, делая изучение их эффектов в нервной системе актуальным. Целью представленной работы являлось изучение действия миелопептидов на синаптическую пластичность гиппокампа интактных мышей и животных со сформированной хронической зависимостью от морфина. Полученные данные позволят получить экспериментальное подтверждение того, что пептиды костного мозга являются не только иммунорегуляторами, но могут влиять на функциональную активность нервной системы.

Методы и материалы исследования

В работе использовали самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 2-3 месяцев, полученных из вивария конвенциональных животных ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Животных содержали при световом режиме 12 часов день/ночь, температуре +22 °С и свободном доступе к воде и пище. Опыты были проведены на 39 животных, из мозга которых были получены по 2-4 среза гиппокампа. До начала экспериментов мыши проходили двухнедельную адаптацию к условиям лабораторного вивария. Хроническую зависимость от морфина вызывали у животных, используя протокол [6], кратко, морфин гидрохлорид (10 мг/кг массы) вводили животным внутрибрюшинно дважды в течение 5 дней и однократно на 6-й день, после чего

через 2 часа животных использовали для электрофизиологических экспериментов. Все процедуры проводили в соответствии с законодательством Российской Федерации, Европейскими правилами обращения с лабораторными животными (Directive 2010/63/EU от 22 сентября 2010 года) и протоколом эксперимента, утвержденным Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ.

Препараты: морфина гидрохлорид (Московский эндокринный завод); миелопептиды: МП1 – Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr; МП2 – Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp; МП3 – Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln; МП4 – Phe-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Trp-Pro; МП5 – Val-Val-Tyr-Pro-Asp; МП6 – Val-Asp-Pro-Pro синтезированы в ИБХ РАН и любезно предоставлены д.б.н. А.М. Сапожниковым.

Мышей забивали цервикальной дислокацией, мозг животного быстро извлекали и на 1 минуту помещали в максимально охлажденный (температура не выше 4 °C), предварительно газированный карбогеном (газовая смесь 95% O₂ и 5% CO₂) раствор для приготовления срезов. Поперечные срезы толщиной 400 мкм получали при помощи виброслайсера NVSL (World Precision Instruments, США). Состав раствора для приготовления срезов в мМ: 124 NaCl, 4.4 KCl, 1 NaH₂PO₄, 1.3 MgSO₄, 26 NaHCO₃, 10 D-глюкоза, pH 7,4. После часового адаптационного периода в аэрируемой карбогеном среде (124 NaCl, 4.4 KCl, 26 NaHCO₃, 1 NaH₂PO₄, 2.5 CaCl₂, 1.3 MgSO₄, 10 D-глюкоза, pH 7.4) срезы переносили в экспериментальную камеру со средой того же состава. Все эксперименты в дальнейшем проводили при комнатной температуре.

Внеклеточную регистрацию суммарных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) в системе синаптических связей «коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны области CA1» вели при помощи стеклянных микроэлектродов, изготовленных из боросиликатного стекла диаметром 1,5 мм, заполненных той же средой и имевших сопротивление 2–5 МОм, размещенных в области stratum radiatum CA1. Стимуляцию проводили биполярным концентрическим металлическим электродом (World Precision Instruments), размещенным в области коллатералей Шаффера. Стимулы (прямоугольные импульсы постоянного тока длительностью 100 мкс и амплитудой 30–150 мкА) наносились при помощи стимулятора А310 Accupulser (World Precision Instruments, США) и изолирующего устройства А 360 (WPI). Для выбора интенсивности стимуляции использовали метод парной фасилитации (два стимула одинаковой амплитуды и длительности с интервалом 50 мсек), в последующем для тетанизации применяли амплитуду стимула, при которой поспайк появлялся в ответе только на второй стимул [7]. Выбранная таким образом амплитуда обычно составляла 30-50% от амплитуды стимула, вызывающего максимальный ответ.

В дальнейшем возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) регистрировали с интервалом 2 или 4 минуты. Высокочастотную стимуляцию (3 пачки импульсов

длительностью 1 сек., частотой 100 Гц, интервал между пачками 10 сек.) проводили дважды с интервалом 10 мин. и использовали для индукции длительной посттетанической потенциации (ДПТП). Электрический сигнал оцифровывали при помощи Digidata 1200 (Axon Instruments) с частотой 10 кГц и анализировали pCLAMP software (Axon Instruments, Molecular Devices, USA). Амплитуда ВПСП была нормализована по отношению к 10-минутному контрольному периоду (базовая линия) перед тетанизацией. Ответы регистрировали в течение 1 часа после тетанизации и представляли как амплитуду ВПСП, нормализованную по отношению к базовой линии.

Миелопептиды предварительно растворяли во внешнем физиологическом растворе и вносили в экспериментальную камеру в конечной концентрации 0,01 мкг/мл. Стандартная схема эксперимента состояла в следующем: срез гиппокампа помещали в экспериментальную камеру и после размещения электродов вызывали парную фасилитацию, что позволяло определить величину тестового стимула для последующего эксперимента. Срезы, в которых не удавалось получить парной фасилитации, в дальнейшем не использовали. Далее в течение 10 мин. регистрировали ответы на тестовый стимул для определения базовых характеристик ВПСП (Baseline). В экспериментах, в которых не использовали анализируемые вещества (контроль), тетанизацию проводили в момент времени $t = 10$ мин. При анализе действия каждого из веществ (МП1 – МП6), его добавляли в экспериментальную камеру в момент времени $t = 10$ мин., в течение 20 мин. регистрировали базовые параметры ВПСП в ответ на тестовый стимул и проводили тетанизацию в момент времени $t = 30$ мин. Миелопептиды оставались в экспериментальном растворе до конца эксперимента. Регистрацию ответов после тетанизации вели в течение 60 мин.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microcal Origin (OriginLab, USA). Достоверность различий оценивали после проверки нормальности распределения данных. При нормальном распределении данных достоверность различий оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. При ненормальном распределении для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ. С его помощью выделяли факторы, оказывающие достоверное влияние на выявленные различия, затем группы сравнивали попарно с использованием непараметрических критериев Манна - Уитни в случае сравнения зависимых совокупностей или критерия Вилкоксона при сравнении независимых групп.

Результаты исследования и их обсуждение

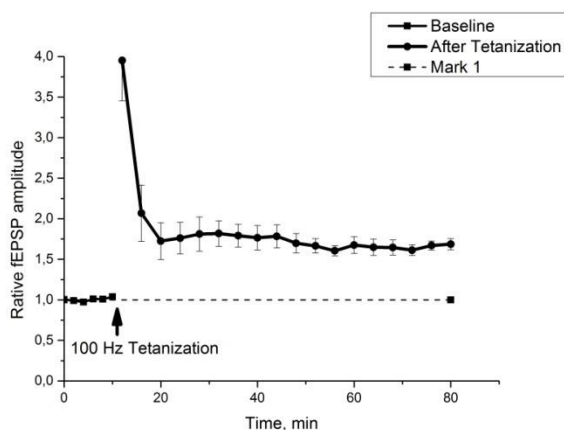
Влияние миелопептидов на синаптическую пластичность гиппокампа изучали на модели длительной посттетанической потенциации (ДПТП), представляющей собой долговременное повышение эффективности синаптической передачи после кратковременной

высокочастотной стимуляции (тетанизации). ДПТП является наиболее изученной моделью синаптической пластичности, с использованием этой модели исследовали молекулярные и клеточные механизмы пластичности [8-10]. Обычно при формировании ДПТП могут быть выделены следующие фазы: индукция потенциации, длящаяся несколько минут, кратковременная потенциация (до 30 минут), затем развитие и поддержание ДПТП; каждая из этих стадий обеспечивается конкретными молекулярными механизмами [9; 10].

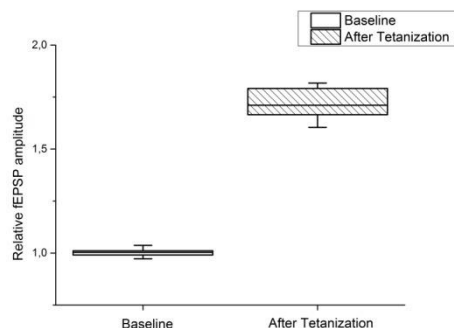
Данные, полученные в электрофизиологических экспериментах, представлены на рисунках 1-3 и позволяют оценить влияние миелопептидов на базовую синаптическую эффективность и формирование кратковременной и долговременной посттетанической потенциации. Обычно при проведении эксперимента 1-2 среза гиппокампа каждой мыши использовали без инкубации с миелопептидами, таким образом, контрольная группа состояла из большого числа срезов от разных животных.

В контроле тетанизация приводила к значительному росту относительной амплитуды ВПСП (примерно в 1,7 раза), и это увеличение сохранялось в течение часа, что свидетельствует о формировании ДПТП (рис. 1 а, б).

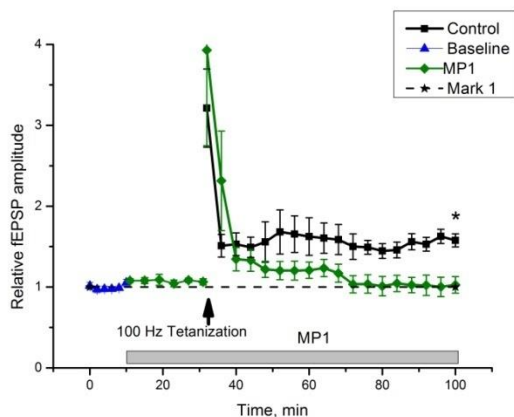
a



b



c



d

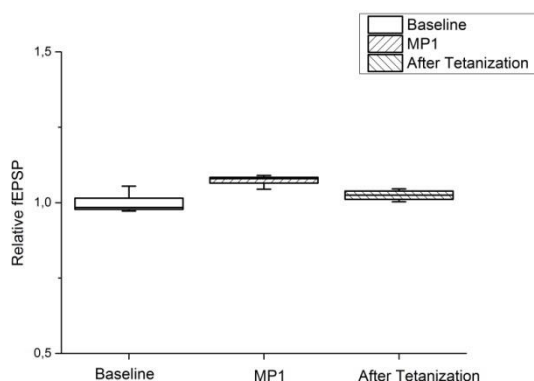


Рис. 1. Выработка ДПТП в срезе гиппокампа мыши

Ось ординат: нормализованная амплитуда ВПСР, стрелкой указано время начала тетанизации. а, b – контроль (n=17); с, d – МП1 в концентрации 0,01 мкг/мл (n=7). b, d - Box plot – представление данных первых 10 минут эксперимента (Baseline), последующих 20 минут (MP1), последних 60 минут b (After Tetanization) и последних 30 минут d (After Tetanization). Box plot (b, d): центральная линия показывает медиану, границы прямоугольников представляют 25 и 75-й перцентили (OriginLab software)

Инкубация срезов с МП1 не изменяла базовых характеристик ВПСР и не оказывала влияния на параметры парной фасилитации. В то же время амплитуда ВПСР после тетанизации повышалась незначительно, а затем падала до базовых значений, то есть МП1 препятствовал развитию ДПТП (рис. 1).

Добавление МП2 в инкубационную среду вызывало колебания величины относительной амплитуды базовых ВПСР, однако они были статистически недостоверны. В срезах регистрировалась парная фасилитация, однако тетанизация коллатералей Шаффера не вызывала даже кратковременного увеличения относительной амплитуды ВПСР (рис. 2а).

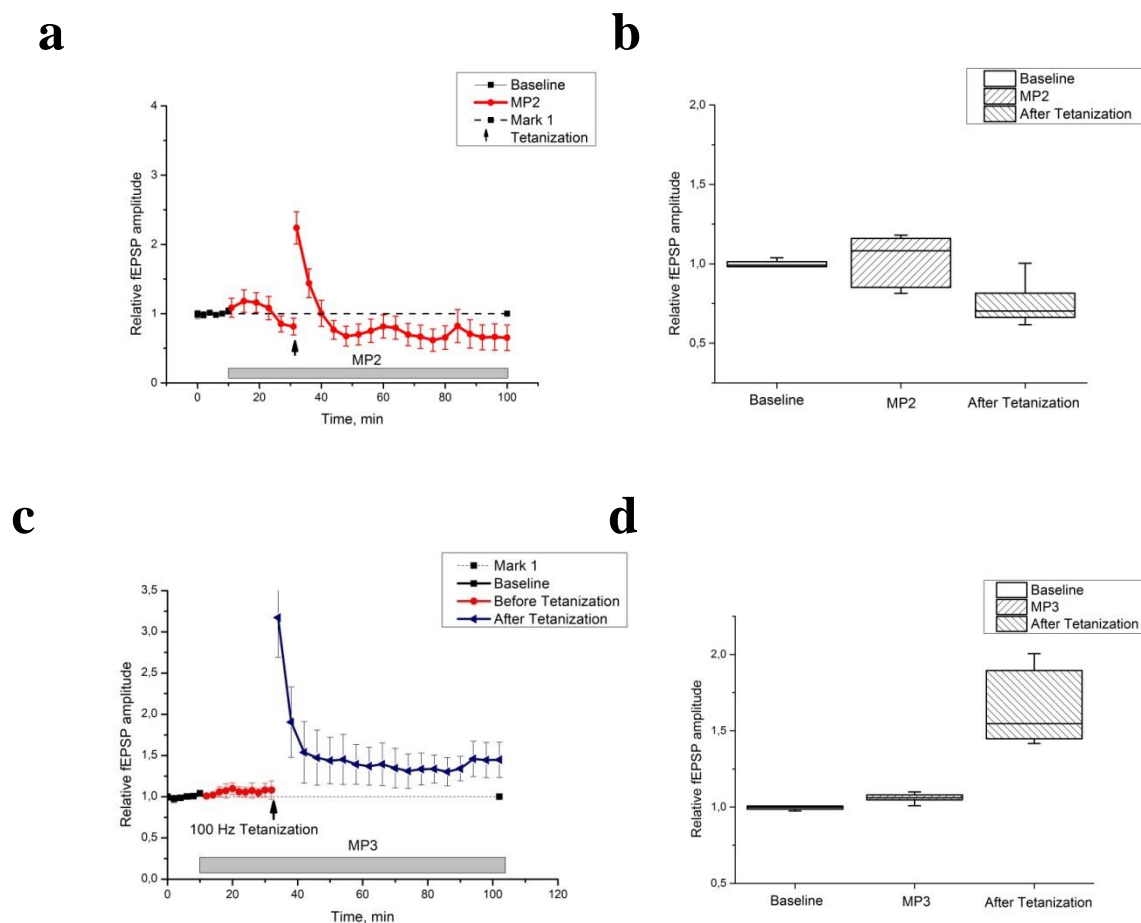


Рис. 2. Действие миелопептидов МП2 и МП3 на ДПТП в срезах гиппокампа мыши.

Ось ординат: нормализованная амплитуда ВПСР; стрелкой указано время начала тетанизации. а, b – МП2 в концентрации 0,01 мкг/мл (n=9); с, d – МП3 в концентрации 0,01 мкг/мл (n=8); прямоугольник внизу демонстрирует время действия соответствующих миелопептидов. b, d – Box plot – представление данных первых 10 минут эксперимента (Baseline), последующих 20 минут (MP), последних 60 минут (After Tetanization)

Более того, через 60 минут после тетанизации регистрируемая амплитуда ВПСР была ниже базовых значений. Таким образом, хотя динамика изменений относительной амплитуды

ВПСП после тетанизации при инкубации с МП1 и МП2 различна, оба миелопептида препятствовали развитию ДПТП в срезах гиппокампа мышей, причем ингибирующее действие МП2 выражено гораздо сильнее.

Инкубация срезов с МП3 не оказывала влияния на базовые характеристики ВПСП, параметры парной фасилитации и формирование ДПТП (рис. 2 с, d).

При внесении МП4 в инкубационную среду отмечено незначительное повышение амплитуды ВПСП, при этом в срезах регистрировали нормальную парную фасилитацию. Тетанизация коллатералей Шаффера приводила к повышению относительной амплитуды ВПСП, и это повышение сохранялось в течение 60 минут (рис. 3 а, b). Величина амплитуды ВПСП после тетанизации была ниже контрольной, однако статистический анализ не выявил достоверных различий, то есть ингибирующее действие МП4 на ДПТП сравнительно небольшое.

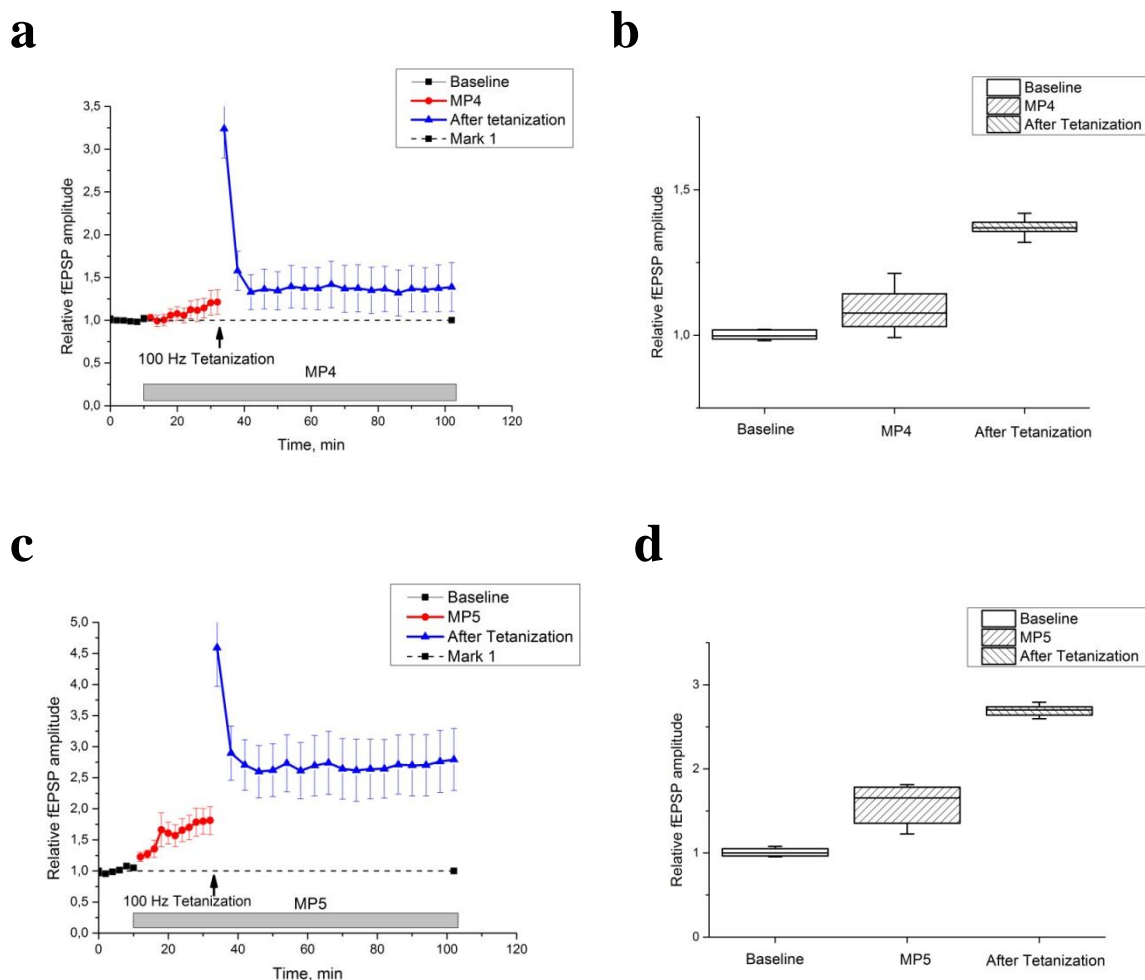


Рис. 3. Действие миелопептидов МП4 и МП5 на ДПТП в срезах гиппокампа мыши. Ось ординат: нормализованная амплитуда ВПСП; стрелкой указано время начала тетанизации. а, b – МП4 в концентрации 0,01 мкг/мл (n=10); с, d – МП5 в концентрации 0,01 мкг/мл (n=9); прямоугольник внизу демонстрирует время действия соответствующих миелопептидов. b, d – Box plot – представление данных первых 10 мин. эксперимента (Baseline), последующих 20 мин. (MP), последних 60 мин. (After Tetanization)

Инкубация срезов с МП5 (рис. 3 с, d) приводила к достоверному повышению амплитуды базовых синаптических ответов (более чем в 1,5 раза за 20 минут), но не влияла на параметры парной фасилитации в срезах. Также существенно выросла средняя относительная амплитуда ВПСП после тетанизации (для сравнения: медианное значение в контроле 1,71 против 2,70 при действии МП5). Этот эффект сохранялся на протяжении 60 минут после тетанизации, что позволяет сделать заключение о фасилитации ДПТП при действии МП5.

Инкубация срезов гиппокампа интактных животных с МП6 (n=11) приводила к значительному уменьшению эффективности синаптической передачи в течение 20-минутной инкубации; последующая высокочастотная стимуляция вызывала увеличение ответов на 20-25%, однако эти значения не сохранялись, и к концу 60-минутного периода регистрации ответы падали до базовых значений (рис. 4). То есть МП6 не блокировал индукцию потенциации, но препятствовал сохранению ДПТП.

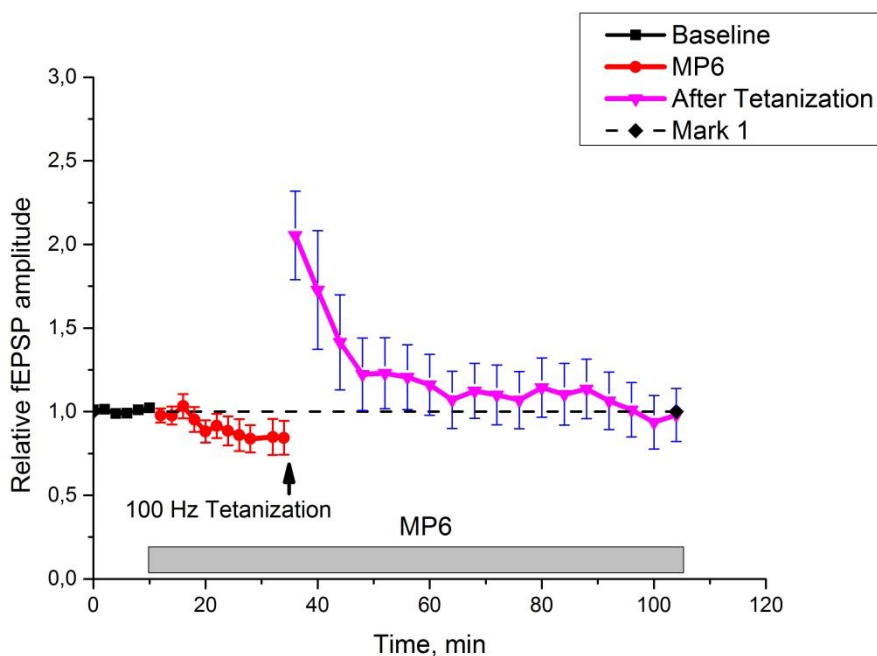


Рис. 4. Действие МР6 на характеристики синаптической передачи интактных мышей. Ось ординат: нормализованная амплитуда ВПСП; стрелкой указано время начала тетанизации

Таким образом, проведенные эксперименты позволили выявить различия в действии миелопептидов на синаптическую пластичность гиппокампа в системе связей «коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны области CA1». При этом все миелопептиды, за исключением МП5 и МП6, не оказывали существенного влияния на базовые характеристики синаптических ответов. Инкубация срезов с МП5 достоверно повышала, а с МП6 понижала относительную амплитуду ВПСП. При использовании каждого из миелопептидов не изменялись параметры парной фасилитации в указанной системе синаптических связей. МП3 не оказывал влияния на

формирование ДПТП в срезах, а МП4 незначительно снижал величину относительной амплитуды ВПСР после тетанизации по сравнению с контролем. МП1 и МП2 ингибировали формирование ДПТП, а МП5, напротив, вызывал фасилитацию потенциации. При инкубации срезов гиппокампа с МП6 тетанизация приводила к индукции кратковременной потенциации, но она не переходила в долговременную.

Для изучения влияния миелопептидов на синаптическую пластичность гиппокампа животных с хронической зависимостью от морфина были выбраны два противоположных по своему действию на нормальные срезы миелопептида – МП2 и МП5.

В срезах гиппокампа мышей с хронической зависимостью от морфина характеристики парной фасилитации достоверно не отличались от ее характеристик в срезах интактных животных, что позволяло выбрать величину стимула для последующей тетанизации.

Как уже говорилось выше, у интактных мышей тетанизация приводила к значительному росту относительной амплитуды ВПСР, и это увеличение сохранялось в течение часа и более, что свидетельствовало о формировании ДПТП (рис. 1 а, б). В срезах гиппокампа животных с хронической зависимостью от морфина не наблюдали значительных изменений в базовых характеристиках ВПСР по сравнению с контролем, но тетанизация не вызывала роста относительной амплитуды ВПСР, то есть формирование ДПТП было заблокировано (рис. 5). Эти данные согласуются с результатами Пу с соавторами [11], изучавшими влияние хронической зависимости от морфина на синаптическую пластичность гиппокампа в системе связей «пирамидные нейроны CA1 – коллатерали Шаффера».

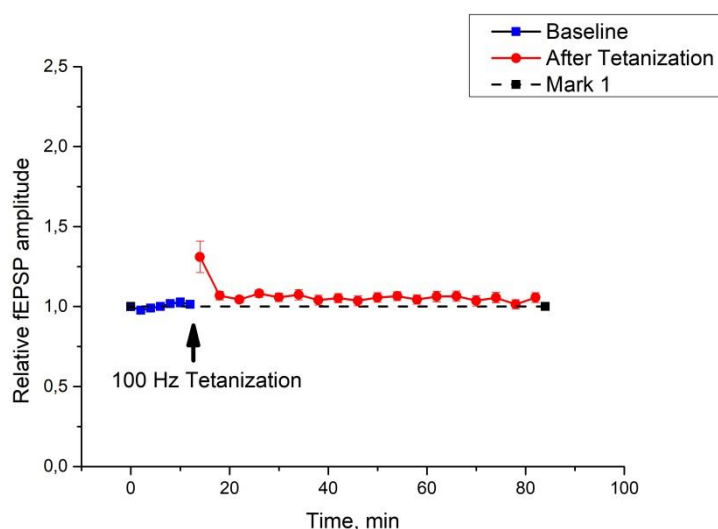


Рис. 5. Выработка ДПТП у мышей с хронической зависимостью от морфина

Если в срезах гиппокампа нормальных животных инкубация срезов с МР2 (n=9) в течение 20 минут приводила к угнетению синаптической передачи и уже через 10-15 минут

инкубации ответы на тестовую стимуляцию падали ниже базовой линии, а выработка ДППП была полностью блокирована (рис. 2 а, b), то действие MP2 (n=7) на срезы гиппокампа мышей с хронической зависимостью от морфина оказалось иным. Изменений в характере ответов при 20-минутной инкубации с MP2 не наблюдалось, но выработки ДППП после тетанизации также не происходило, а все ответы в течение 60 минут после высокочастотной стимуляции незначительно превышали базовый уровень (рис. 6).

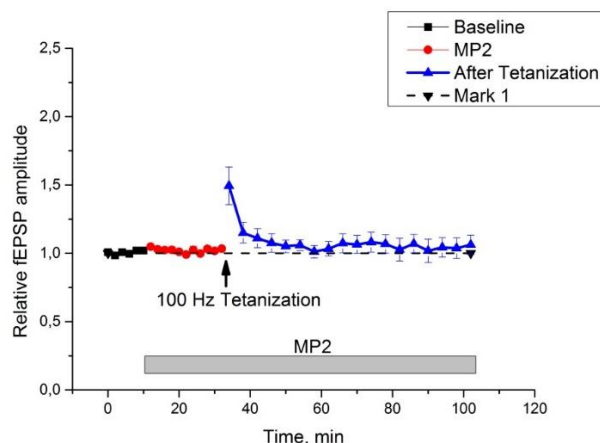


Рис. 6. Выработка ДППП у мышей с хронической зависимостью от морфина при действии MP2

Инкубация срезов гиппокампа интактных мышей с MP5 в течение 20 мин. приводила, как уже говорилось выше, к достоверному увеличению амплитуды базовых ответов, а тетанизация вызывала фасилитацию ДППП (рис. 3 с, d). В срезах гиппокампа животных с хронической зависимостью от морфина инкубация с MP5 приводила к тому, что амплитуда базовых ВПСП вначале несущественно превышала базовую линию, а затем опускалась незначительно ниже базовой линии; при этом после высокочастотной стимуляции не наблюдалось существенного изменения эффективности синаптической передачи, т.к. в течение 60 минут происходили колебания вокруг базовой линии (рис. 7).

Ни кратковременная, ни долговременная потенция при этом не вырабатывалась.

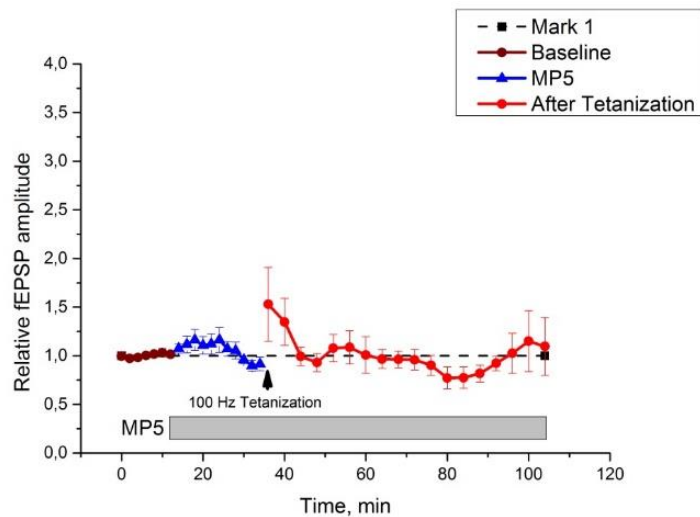


Рис. 7. Действие MP5 на срезы мышей с хронической зависимостью от морфина

Ранее в работах по изучению действия индивидуальных миелопептидов на клетки нейробластомы мыши авторы показали, что каждый из миелопептидов обладал дифференцирующим и нейропротекторным эффектом, как при токсическом действии морфина, так и при депривации кислорода и глюкозы [5]. Миелопептиды также замедляли развитие толерантности к морфину при формировании хронической опиатной зависимости у мышей [6]. Можно было бы предполагать, что все миелопептиды действуют в нервной ткани, используя какой-то сходный механизм. Однако необходимо отметить, что авторы обнаружили различия как в их эффектах на формирование хронической зависимости от морфина [3; 4], так и в представленных выше результатах. Так что механизмы действия миелопептидов еще предстоит изучить. Тем не менее выявленные эффекты однозначно свидетельствуют о способности этих пептидов влиять на синаптическую пластичность. Синаптическая пластичность играет основную роль в памяти и обучении [12–14], таким образом, миелопептиды принимают участие в регуляции функциональной активности нервной системы.

Заключение

Основными результатами проведенной работы можно считать следующее: миелопептиды оказывают влияние на синаптическую пластичность гиппокампа мышей, что представляет интерес для дальнейшего исследования возможности их применения в экспериментах по блокированию формирования аддиктивной памяти и усилению ее угасания; полученные данные подтверждают роль миелопептидов как коммуникаторов между иммунной и нервной системой, способность миелопептидов тормозить формирование хронической зависимости от морфина, их протекторное действие при морфиновой токсичности, способность миелопептидов ингибировать развитие толерантности к

анальгетическому действию морфина, позволяют предположить, что на основе этой группы пептидов могут быть разработаны новые лекарственные средства для комплексной терапии наркотической зависимости.

Список литературы

1. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А. Костномозговые иммунорегуляторы миелопептиды // Российский химический журнал. 2005. Т. XLIX. № 1. С. 55-63.
2. Захарова Л.А., Петров Р.В. Медиаторы нейроиммунного взаимодействия // Итоги науки и техники. Серия: Иммунология. ВИНТИ. М., 1990. Т. 25. С. 6-47.
3. Маркова Е.В., Старостина М.В., Михневич Н.В., Козлов В.А. Влияние иммуномодулирующих препаратов на формирование хронической опиатной зависимости у лабораторных животных // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. Т. 80. № 5. С. 9-13.
4. Сорокина Н.С., Михневич Н.В. Влияние Тактивина и Миелопида на иммунную систему при формировании зависимости от морфина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 5. С. 759-760.
5. Панкова Т.М., Сапожников А.М., Старостина М.В. Протекторные эффекты миелопептидов в культуре нейробластомы С-1300 // Биоорг. хим. 2015. Т. 41. № 3. С. 375-379.
6. Sorokina N.S., Starostina M.V. Myelopeptides reduce morphine tolerance in C57Bl/6j mice // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. Vol. 171. № 5. P. 623-626. DOI: 10.1007/s10517-021-05282-5.
7. Beregovoi N.A., Starostina M.V., Lipina T.V. Effects of specific inhibitor of phosphodiesterase 7 at the late stage of long-term potentiation in murine hippocampal slices // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 167. № 4. P. 467-469.
8. Hans C., Dringenberg H.C. The history of long-term potentiation as a memory mechanism: Controversies, confirmation, and some lessons to remember // Hippocampus. 2020. Vol. 30 (9). P. 987-1012. DOI: 10.1002/hipo.23213.
9. Hayashi Y. Molecular mechanism of hippocampal long-term potentiation - Towards multiscale understanding of learning and memory // Neurosci Res. 2022. Vol. 175. P. 3-15. DOI: 10.1016/j.neures.2021.08.001.
10. Bliss T.V.P., Collingridge G.L., Morris R.G.M., Reymann K.G. Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function // Neuroforum. 2018. Vol. 24. № 3. P. 103-120. DOI: 10.1515/nf-2017-A059.

11. Pu L. Bao G-B., Xu N-J., Ma L., Pei G. Hippocampal Long-Term Potentiation Is Reduced by Chronic Opiate Treatment and Can Be Restored by Re-Exposure to Opiates // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22 (5). P. 1914-1921. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-05-01914.2002.
12. Asok A., Leroy F., Rayman J.B., Kandel E.R. Molecular Mechanisms of the Memory Trace // *Trends Neurosci.* 2019. Vol. 42 (1). P. 14-22. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.005.
13. Goto A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation // *Neurosci.Res.* 2022. Vol. 183. P. 1-6. DOI: 10.1016/j.neures.2022.05.008.
14. Yang Y., Jia-Jia Liu J-J. Structural LTP: Signal transduction, actin cytoskeleton reorganization, and membrane remodeling of dendritic spines // *Curr Opin Neurobiol.* 2022. Vol. 74. P. 102534. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102534.