

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Электрофизиологическое исследование воздействия паратиреоидного гормона на нейроны ядра Мейнерта на модели болезни Альцгеймера, индуцированной бета-амилоидом

В. Р. Мнацаканян

*Кафедра физиологии ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ядро Мейнерта, бета-амилоидный пептид, паратиреоидный гормон

Болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой формой деменции у пожилых. Недавние оценки полагают, что она поразила приблизительно 25 миллионов индивидуумов во всем мире [15]. БА характеризуется двумя главными нейропатологическими признаками: внеклеточным накоплением сенильных бляшек, основным компонентом которых являются внутриклеточные нейрофибриллярные отложения бета-амилоидного пептида (А β), состоящие из гиперфосфорилированного протеина tau. Другими важными аспектами патологии БА являются митохондриальная дисфункция, оксидативное поражение нейронов, потеря синапсов и нейрональная дегенерация [18]. Гипотеза амилоидного каскада БА [11] позднее была модифицирована [12], объединяя существенные доказательства, указывающие на то, что растворимые олигомеры А β , вероятно, являются самыми токсичными видами при БА [7,10,17]. Тем не менее, неизвестно иницируют ли эти олигомеры А β механизмы гиперфосфорилирования tau, нейронального оксидативного стресса, торможения синаптической пластичности, потери синапсов и, наконец, гибели нервных клеток [6,19,21,28,29]. Введение олигомеров А β в мозг животных значительно ингибирует длительную потенциацию (ДП) [29] и индуцирует длительную депрессию (ДД) [13,28].

Общепринятая *холинергическая гипотеза* БА подразумевает упадок, нарушение или изменения холинергических механизмов [4]. Основным нейропатологическим признаком у пациентов БА является потеря холинергических нейронов в базальных ганглиях [9,27]. Предметом дебатов остается вопрос, является ли дисфункция холинергической нейромедиации следствием потери холинергических нейронов и элиминации никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) в мозге или

же дисрегуляции функции рецепторов в результате молекулярных взаимодействий $A\beta$ с nAHP. nAHP являются лигандзависимыми ионными каналами с высокой проницаемостью для катионов [2]. При активации nAHP содействуют деполяризации нейрональной мембраны и прямо или косвенно иницируют вход Ca^{2+} . Внутриклеточные сигнальные пути Ca^{2+} способствуют высвобождению нейротрансмиттеров и образованию возбуждательного постсинаптического потенциала. Подобно никотину, эндогенный ацетилхолин, вероятно, увеличивает Ca^{2+} в пресинаптической терминали. Активация nAHP может таким образом функционировать в качестве *запального* стимула, усиливая эффективность поступающих потенциалов действия [5,25].

Целью данного исследования явилось электрофизиологическое (ЭФ) изучение синаптических возможностей селективно наиболее раннего региона мозга – базального ядра Мейнерта (ЯМ) после билатерального интрацеребровентрикулярного (и.ц.в.) введения нейротоксического фрагмента $A\beta(1-42)$, сочетаемого с системным применением паратиреоидного гормона (ПТГ). Выявлены ЭФ критерии дисбаланса возбуждательных и тормозных проявлений активности в нейронах ядра Мейнерта на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) гиппокампа и модулирующего воздействия ПТГ при БА.

Материал и методы

Исследования проведены на 10 крысах-самцах Альбино (250 ± 20 г). Под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, в/б) производили и.ц.в. билатеральную инъекцию, по стереотаксическим координатам (AP-1, $L \pm 1.5$, DV+3.5 мм) [26], $A\beta(1-42)$ (по 3 мкл), агрегированного согласно Maugice (стерильный водный раствор 1мг/мл при температуре 37°C выдержан в течение 4 дней). Со следующего дня произвольно рандомизированные животные получали 0.7 мл наномолярного ПТГ в/м ежедневно в течение 7 дней (группа $A\beta$ +ПТГ) или стерильный дистиллят в том же режиме (группа $A\beta$ контроль).

В ЭФ исследованиях (острый *in vivo* эксперимент по истечении 20 – 22 недель после инъекции $A\beta$) производили экстраклеточную регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов ЯМ при ВЧС ипсилатерального поля CA1 гиппокампа.

В остром эксперименте животных обездвигивали 1% дитилином (25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. Модель изолированного головного мозга крысы получали перерезкой спинного мозга глазным скальпелем на уровне грудных T_2 - T_3 сегментов под местным новокаиновым наркозом. После краниотомии стереотаксически ориентированный раздражающий биполярный цилиндрический электрод вживляли в гиппокамп по координатам AP-3.5, $L \pm 2.0$, DV+4.0 мм, а стеклянный микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный

2М раствором NaCl, многократно погружали в ЯМ по координатам AP-1.08, $L \pm 3$, DV+7.4 мм. ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) осуществляли посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0,05 мс и амплитудой 0,16 – 0,18 мА. Импульсный поток после селекции посредством амплитудного дискриминатора подвергали программному анализу в режиме on-line, с последующим выводом отдельных или усредненных по количеству испытаний перистимульных временных гистограмм (perievent time histogram – PETH), «растера» пре- и постстимульного спайкинга активности единичных нейронов, распределенных в реальном времени, и построенных на их основе суммарных или усредненных гистограмм частот с данными многоуровневой статистической обработки дифференцированно для пре-, постстимульного времени, включая период ВЧС (разработчик В.С. Каменецкий). Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности программно строили усредненные перистимульные (PETH Average), кумулятивные (Cumulative Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average).

Целью анализа являлось определение статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула. Для решения этой задачи строили гистограммы межспайковых интервалов, определяли основные параметры распределений: средние значения, моды, дисперсии, частоты. Традиционным методом проверки однородности двух независимых выборок являлся t-критерий Стьюдента. Для повышения надежности статистических оценок применяли также непараметрический метод проверки с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона [1], считающего асимптотическую нормальность данного критерия и позволяющего сравнивать расчетные значения с табличными значениями стандартного нормального распределения (при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001).

Результаты и обсуждение

С учетом тетанической и посттетанической потенциации (ТП, ПТП) и депрессии (ТД, ПТД) в качестве принятых показателей синаптической пластичности изучали способность усвоения ВЧС наиболее ранимыми регионами мозга при БА. Анализ спайковой активности нейронов ЯМ на ВЧС поля CA1 гиппокампа в группе интактных, плацебо-контролируемых и леченых животных выявил следующее. В норме на ВЧС гиппокампа в нейронах ЯМ ($n=200$ нейронов) имел место баланс ТД (76 нейронов – 38%; рис.1 А, группа А) и ТП (76 нейронов – 38%; рис.1 Б, группа А). Спустя 20-22 недели после введения Аβ(1-42) в группе Аβ контроль баланс возбуждательных и тормозных тетанических ответов в нейронах ЯМ ($n=205$ нейронов) нарушался, распределяясь следующим образом: ТД+ПТД – 32 нейрона, что составляет

15,6 % (рис.1А, группа В), ТП – 54 нейрона – 26,3% (рис.1Б, группа Б). В группе Аβ+ПТГ (n=159 нейронов) в те же сроки доминировали тормозные эффекты: если ТД+ПТД – 57 нейронов, что составляет 35,85% (рис.1А, группа Д), то ТП+ПТП – 25 нейронов – 15,7% (рис.1Б, группа В). Примечательно, что в этой группе был максимальным удельный вес ТД+ПТП эффектов (58 нейронов, что составляет 36,5% , рис.1А, группа Е). ТД+ПТП эффекты (59 нейронов – 28,8%, рис.1А, группа Г) также доминировали в группе Аβ контроль. Необходимо отметить, что в сравниваемых группах (норма, Аβ контроль и Аβ+ПТГ) популяции нейронов с ТД+ПТД имели одинаковый уровень пре- и постстимульной активности (смотри сливающиеся кумулятивные гистограммы групп А, В и Д на рис.1А *Cumulative Average*). Популяция нейронов с ТД+ПТП эффектами в тех же группах также имела одинаковый уровень активности, исключение составляет группа Б – норма (рис.1А, группа Б). Нейроны же с ТП+ПТП ответами имели одинаковый уровень в группах норма и Аβ+ПТГ, за исключением группы контроль (рис.1 Б).

На рис. 2 приводятся суммарные перистимульные гистограммы и построенные на их же основе диаграммы средней частоты с временными отрезками 30 сек до, 30 сек после ВЧС, включая 1 сек – время ВЧС. Сравнение цифровых значений средней частоты до (M_{BE}), после (M_{PE}) и на время тетанизации (M_{TT}) в популяциях нейронов с одностипными тормозными (ТД+ПТД на А, Е; ПТД на Б, Ж), возбуждающими (ТП+ПТП на Г, И) и смешанными (ТД+ПТП на В, З) реакциями выявило более высокий уровень пре- и постстимульной спайковой активности в группе Аβ контроль и лучше выраженные тормозные эффекты в группе Аβ+ПТГ (сравни цифровые значения суммы спайков и спайк/сек на рис.2 А-Д и Е-К). Примечательно выравнивание соотношения ТД+ПТД (57 нейронов) и ТД+ПТП (58 нейронов) (рис.1А, группы Д, Е) и одинаковая выраженность ТД ($M_{TT} = 1,29$ и $M_{TT} = 1,32$ спайк/сек на рис.2 Е, З). Согласно величинам M_{BE} , нейроны с наибольшей частотой фоновой спайковой активности ($M_{BE} = 15,39$ спайк/сек) в группе Аβ контроль оказались ареактивными, т.е. не отвечали на ВЧС гиппокампа (таковые составляли 13,6 %, рис. 2 Д). В то же время в группе Аβ+ПТГ ареактивные нейроны составляли всего 5% с $M_{BE} = 10,08$ спайк/сек (рис. 2 К).

Таким образом, Аβ нарушает существующий в норме баланс возбуждающих и тормозных тетанических и посттетанических проявлений активности. Системное применение ПТГ сразу после введения Аβ(1-42) предотвращает нарушения нормальной деятельности нейронов гиппокампа и ЯМ, путем перераспределения патологического дисбаланса нейромедиации.

Наиболее хорошо разработанными направлениями терапии БА является заместительная терапия, направленная на преодоление нейро-

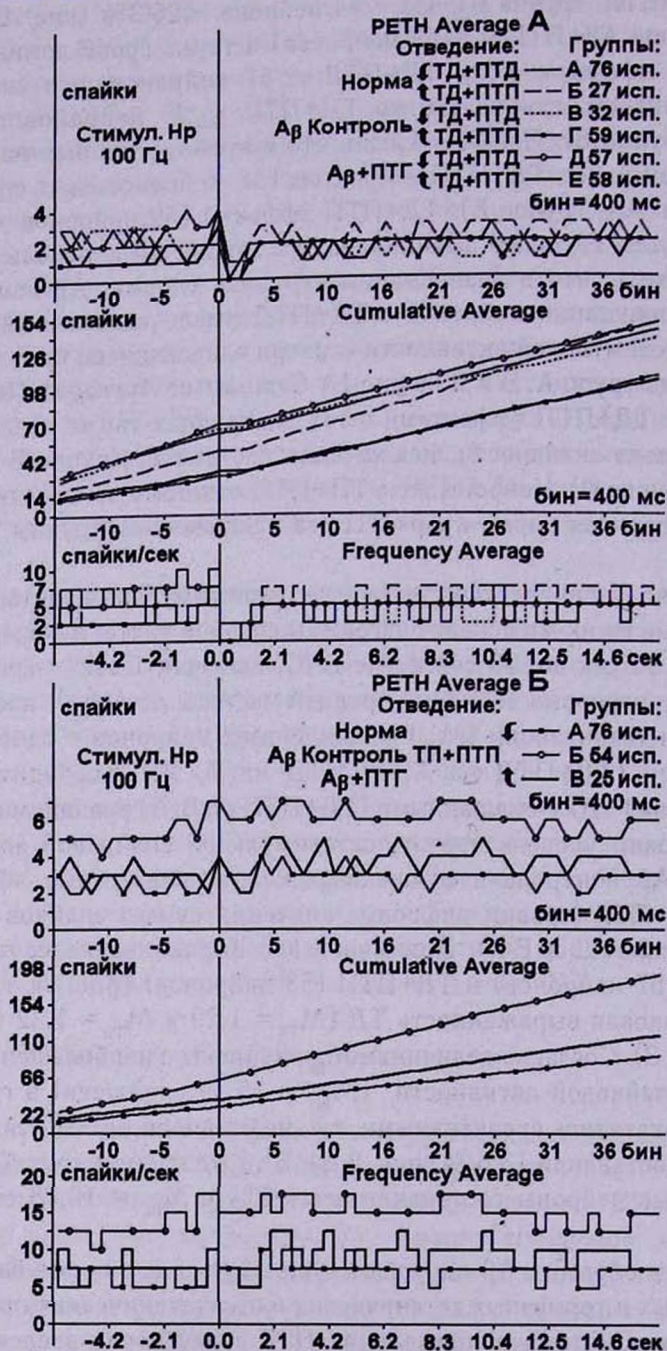


Рис. 1. Усредненные перистимульные (*PETH Average*), кумулятивные (*Cumulative Average*) гистограммы и гистограммы частот (*Frequency Average*) для тормозных (А) и возбуждающих (Б) эффектов в нейронах ядра Мейнerta на высокочастотную стимуляцию поля СА1 гиппокампа в группах норма, Ар контроль и Ар+ПТГ

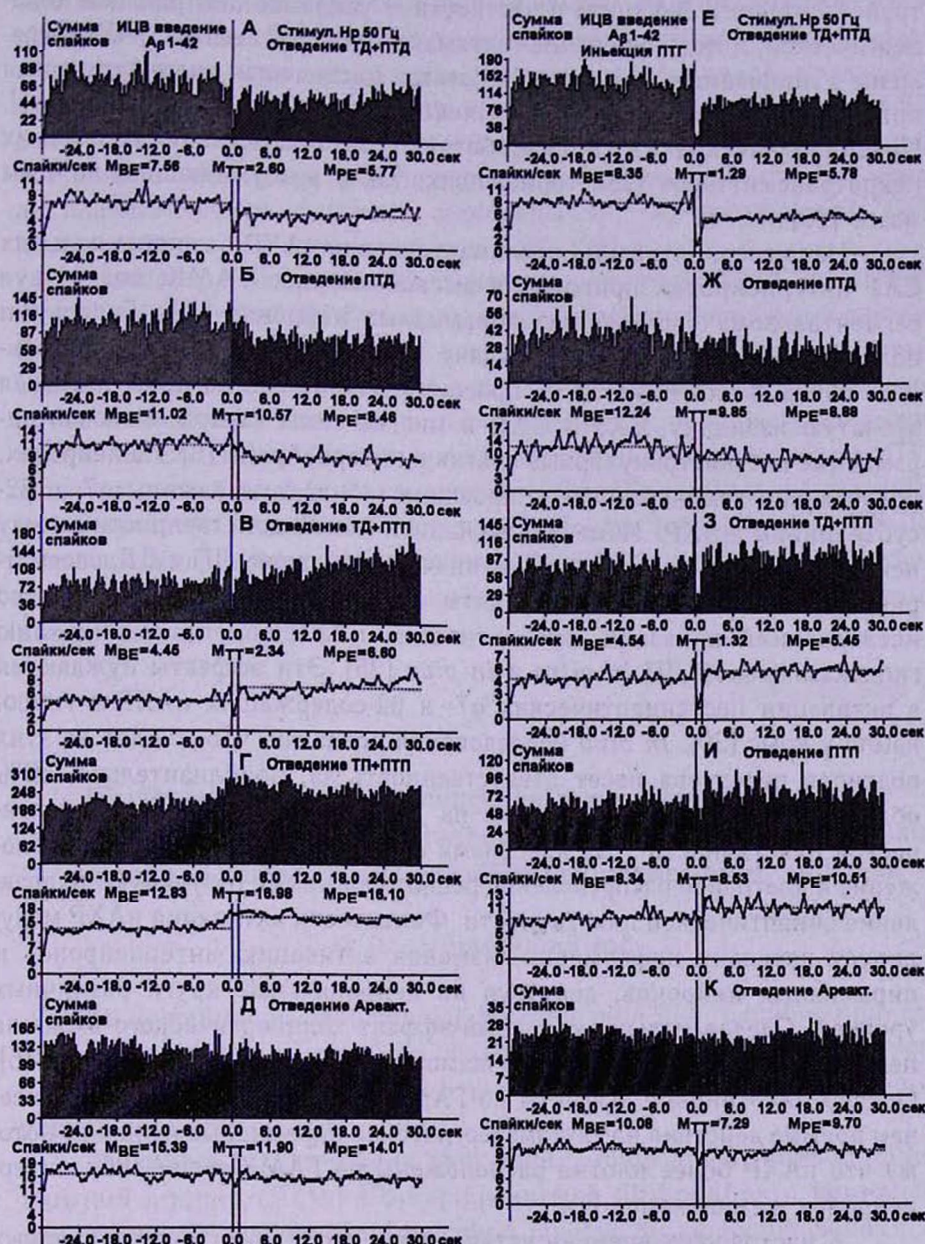


Рис. 2. Перистимульные гистограммы суммы спайков, построенные на основе пре- и постстимульной спайковой активности единичных нейронов ядра Мейнерта при высокочастотной стимуляции (ВЧС) поля СА1 гиппокампа в группе АВ контроль (А-Д) и АВ+ПТГ (Е-К). Снизу – диаграммы их средней частоты суммы спайков, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 30 сек до (M_{BE}) и 30 сек после (M_{PE}) ВЧС (в течение 1 сек – M_{TT}). Сокращения: BE (before event) – временной отрезок до стимуляции, PE (post event) – временной отрезок после стимуляции, TT (time tetanization) – время ВЧС

трансмиссивного дефицита в частности – усиление центральной холинергической, и модулирование глутаматергической систем. НАХР выражены в гиппокампе [3] и имеется богатая нисходящая холинергическая иннервация преимущественно от *medial septum* и *diagonal band* [31]. Пресинаптические НАХР способствуют высвобождению различных нейротрансмиттеров (как тормозящих, так и возбуждающих) во всем мозге [25].

Например, активация пресинаптических НАХР в гиппокампальных СА1 интернейронах приводит к высвобождению ГАМК, содействуя сегментальному торможению пирамидных нейронов [22]. Гиппокамп получает холинергическую передачу от комплекса септум-диагонального пучка, волокна которого проецируются во все регионы, включая зубчатую извилину, СА3 и СА1, и многие типы клеток, включая пирамидные клетки, гранулярные клетки и интернейроны [8]. На нейронах, получающих холинергические проекции, обильно выражены $\alpha 7$ - и $\beta 2$ -субъединицы НАХР. Изменения синаптической действенности между нейронами, такие как кратковременная потенция, ДП и ДД, рассматриваются как клеточные корреляты обучения и памяти. Множество исследований показали, что активация НАХР облегчает индукцию гиппокампальной ДП *in vitro* и *in vivo* [25]. Эти эффекты нуждаются в активации постсинаптических $\alpha 7$ - и $\beta 2$ -содержащих НАХР в гиппокампе у крыс [30]. *In vivo* исследования показали, что каждая из этих подтипов рецептора несет ответственность за, приблизительно, 50% облегчающего эффекта никотина на ДП [24]. Роль НАХР в синаптической пластичности – за пределами облегчения ДП, так как расположение и клеточное распределение рецепторов также регулируют направление синаптической пластичности. Фактически активация НАХР модулирует передачу информации, изменяя активацию интернейронов и пирамидных нейронов, действуя на нейрональные круги различных уровней. Следовательно, конечный эффект холинергического входа на нейрональную активность гиппокампа может быть комплексным [5]. Однако никотиновые эффекты на ГАМК-ергическую систему сильнее, чем прямые действия на глутаматергические пирамидные нейроны, потому что НАХР более плотно расположены на ГАМК-ергических интернейронах в гиппокампе [14].

К настоящему времени установлено, что в развитии когнитивных дисфункций – основного клинического проявления БА – важную роль играет дисрегуляция гомеостаза внутриклеточного кальция [16,20]. Кальций вовлечен во многие аспекты нейрональной физиологии, включая активность, рост и дифференциацию, синаптическую пластичность, обучение и память, а также патофизиологию, включая некроз, апоптоз и дегенерацию [32]. Несмотря на то, что нарушение клеточного Ca^{2+} гомеостаза у пациентов с БА исследуется много лет, больше внимания сфокусировано на $\text{A}\beta$ и τ , как ключевых причинных факторах этой

болезни. Тем не менее, системные изменения Ca^{2+} сопровождают патологические процессы едва ли не во всем мозге, включая синаптическую и митохондриальную дисфункцию, мутации пресенилинов, продукцию Аβ и tau фосфорилирование. Повсеместная Ca^{2+} дисрегуляция при БА делает логически возможным рассматривать Ca^{2+} -сигнальные пути как потенциальные мишени предотвращения и терапии, такие как Ca^{2+} каналы плазматической мембраны, мембраны ЭР, Аβ-формируемые Ca^{2+} каналы и протеины, относящиеся к Ca^{2+} [32].

Наконец, с G-протеином связанные рецепторы (GPCRs) играют осевую роль в регуляции функции и пластичности нейрональных систем. В последнее время признаны важными GPCRs II класса, которые относятся преимущественно к Gs-adenylate cyclase-cAMP сигнальным путям в связи с их вовлеченностью в регуляцию нейронального выживания. Нейропептиды, активирующие GPCRs II класса, включают ПТГ и пептиды, относящиеся к кальцитонину. Лучшее понимание клеточных и молекулярных механизмов, которыми сигналы, сопряженные с GPCRs II класса, модулируют нейрональное выживание и пластичность, приведет к новым терапевтическим интервенциям при нейродегенеративных расстройствах [23,32].

Поступила 29.03.10

Մեյներտի կորիզի նեյրոնների վրա պարաթիրեոիդ հորմոնի ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությունը բետա ամիլոիդով հարուցված Ալցհեյմերի հիվանդության մոդելի վրա

Վ.Ռ. Մնացականյան

Կալցիումական հոմեոստազի խանգարումը ունի առանցքային դեր ուղեղի ծերացման և Ալցհեյմերի հիվանդության պարզեցման մեջ: Դա բույլ է տալիս կալցիումական ազդանշանների ուղիները դիտարկել որպես թերապևտիկ թիրախներ:

Ինտակտ կենդանիների մոտ հիպոկամպի բարձր հաճախականության գրգիռը (ԲՀԳ) Մեյներտի կորիզի նեյրոններում հավասար քանակությամբ առաջացնում է դրդիչ և արգելափակիչ պատասխաններ (76 նեյրոններ – 38% և 79 նեյրոններ – 39,5%, համապատասխանաբար): Հատկանշական են տետանիզացիայի ժամանակահատվածում առկա տետանիկ պոտենցիալիան (ՏՊ) և տետանիկ դեպրեսիան (ՏԴ): Աβ(1-42) խմբում գերակշռում են ՏԴ + հետտետանիկ դեպրեսիայով (ՀՏԴ) և ՏԴ + հետտետանիկ պոտենցիացիայով (ՀՏՊ) արտահայտված պատասխանները (64 նեյրոններ – 31,2% և 59 նեյրոններ – 28,8%, համապատասխանաբար): Այդ խմբում առեակտիվ նեյրոնների քանակը 1,6 անգամ գերազանցում է այդպիսիներից նորմայում (13,7 և 8,5%, համապատասխանաբար):

տասխանաբար): $A\beta + \eta$ -Հ խմբում Մեյներտի կորիզի նեյրոններում առաջացած դրդիչ պատասխանները պարունակում են միայն ՀՏՊ և 2,7 անգամով քիչ են արգելակիչ պատասխանների համեմատ: Այդ խմբում առեակտիվ միավորների քանակը նվազագույնն է և գերակշռում են $S\Gamma + \Delta S\Gamma$ (42,7%) և $S\Gamma + \Delta S\Gamma$ (36,5%) պատասխանները:

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական տվյալները վկայում են. 1) $A\beta(1-42)$ խմբում Մեյներտի կորիզի նեյրոններում առկա է դրդիչ և արգելակիչ պատասխանների հավասարակշռություն, 2) η -Հ այդ պայմաններում ապահովում է նյարդամիջնորդավորման վերաբաշխման եղանակով դրդիչ և արգելակիչ պատասխանների հավասարակշռության օպտիմալ վերականգնում, 3) η -Հ կանխարգելում է $A\beta(1-42)$ պեպտիդով հարուցված Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացումը:

Electrophysiological study of influence of parathyroid hormone on the Meynert's nucleus neurons in amyloid-beta peptide-induced model of Alzheimer's disease

V. R. Mnatsakanyan

Calcium dysregulation plays a key role in brain aging and is relevant to Alzheimer's disease pathogenesis. It allows considering calcium signaling pathways as a therapeutic target. Parathyroid hormone (PTH) has influence on neuronal functions by regulation of intracellular calcium levels. In neuronal cells of Meynert's nucleus (MN) the high frequency stimulation (HFS) of hippocampus causes preferable excitation (EXC) and inhibition (INH) responses of equal quantities (76 neurons – 38% and 79 neurons – 39.5% respectively). The tetanic potentiation (TP) and tetanic depression (TD) effects are distinctive during HFS. In $A\beta(1-42)$ group TD+posttetanic depression (PTD) (64 neurons – 31.2%) and TD+posttetanic potentiation (PTP) (59 neurons – 28.8%) types of response take place. In this group, the quantity of areactive neurons 1.6 times exceeds the norm (13.7% and 8.5% respectively). In $A\beta + PTH$ group, HFS induced EXC responses contain only PTP and 2.7 times are less compared with INH effects in MN. In that group the quantity of areactive units is insignificant and dominate TD+PTD (42.7%) and TD+PTP (36.5%) responses. According to electrophysiological data there is balance between EXC and INH in MN cells in norm. PTH restores optimal balance between EXC and INH by means of neurotransmitters' redistribution. PTH prevents progression of Alzheimer's disease initiated by $A\beta(1-42)$ peptide.

Литература

1. Орлов А.И. Прикладная статистика. М., 2004.
2. Albuquerque E.X., Pereira E.F., Alkondon M., Rogers S.W. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: From structure to function. Physiological Reviews, 2009, V.89, p.73–120.
3. Bourin M., Ripoll N., Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease. Current Medical Research and Opinion, 2003, V.19, p.169–177.

4. Court J., Martin-Ruiz C., Piggott M., Spurdan D., Griffiths M., Perry E. Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 2001, V.49, p.175-184.
5. Dani J.A., Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2007, V.47, p. 699-729.
6. De Felice F.G., Vieira M.N., Bomfim T.R. et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, V.106, p.1971-1976.
7. Ferreira S.T., Vieira M.N., De Felice F.G. Soluble protein oligomers as emerging toxins in Alzheimer's and other amyloid diseases. *IUBMB Life*, 2007, V.59, p.332-345.
8. Frotscher M., Lanthorn C. Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: A combined light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 1985, V.239, p.237-246.
9. Geula C., Nagykeri N., Nicholas A., Wu C.K. Cholinergic neuronal and axonal abnormalities are present early in aging and in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2008, V.67, p.309-318.
10. Haass C., Selkoe D.J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: Lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, V.8, p.101-112.
11. Hardy J.A., Higgins G.A. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, V.256, p.184-185.
12. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, V.297, p.353-356.
13. Hsieh H., Boehm J., Sato C. et al. AMPAR removal underlies A β -induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 2006, V.52, p.831-843.
14. Ji D., Lape R., Dani J.A. Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron*, 2001, V.31, p.131-141.
15. Kalaria R.N., Maestre G.E., Arizaga R. et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: Prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurology*, 2008, V.7, p.812-826.
16. Khachaturian Z.S. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994, V.747, p.1-11.
17. Klein W.L. Synaptic targeting by A β oligomers (ADDLS) as a basis for memory loss in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.*, 2006, V.2, p.43-55.
18. Koudinov A., Kezlya E., Koudinova N., Berezova T. Amyloid- β , Tau Protein, and Oxidative Changes as a Physiological Compensatory Mechanism to Maintain CNS Plasticity under Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2009, V.18, p.381-400.
19. Lacor P.N., Buniel M.C., Furlow P.W. et al. A β oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 2007, V.27, p.796-807.
20. LaFerla F.M. Calcium dyshomeostasis and intracellular signaling in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, V.3, p.862-72.
21. Lambert M.P., Barlow A.K., Chromy B.A. et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, V.95, p.6448-6453.
22. Lena C., Changeux J.P. Role of Ca $^{2+}$ ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. *Journal of Neuroscience*, 1997, V.17, p.576-585.
23. Martin B., Lopez de Maturana R., Brennehan R., Walent T., Mattson M.P., Maudsley S. Class II G protein-coupled receptors and their ligands in neuronal function and protection. *Neuromolecular Med.*, 2005, V.7, 1-2, p.3-36.
24. Matsuyama S., Matsumoto A. Epibatidine induces long-term potentiation (LTP) via activation of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in vivo in the intact mouse dentate gyrus: both $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nAChRs essential to nicotinic LTP. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2003, V.93, p.180-187.

25. McKay B.E., Placzek A.N., Dani J.A. Regulation of synaptic transmission and plasticity by neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, 2007, V.74, p.1120–1133.
26. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic-Press, New York, 5thed, 2005.
27. Schliebs R., Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2006, V.113, p.1625–1644.
28. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine*, 2008, V.14, p.837–842.
29. Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V. et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, 2002, V.416, p.535–539.
30. Welsby P., Rowan M., Anwyl R. Nicotinic receptor-mediated enhancement of long-term potentiation involves activation of metabotropic glutamate receptors and ryanodine-sensitive calcium stores in the dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, 2006, V.24, p.3109–3118.
31. Woolf N.J. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Progress in Neurobiology*, 1991, V.37, p.475–524.
32. Yu J.-T., Chang R.C.-C., Tan L. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Neurobiology*, 2009, V.89, 3, p.240–255.