

# Антидепрессивные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в тесте Порсолта при внутрибрюшинном субхроническом и хроническом введении мышам

Таллерова А. В., Поварнина П. Ю., Минаев С. В., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

**Аннотация.** Изучено влияние димерного дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора гексаметилендиамида бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) (ГСБ-106) на мышей Balb/c в тесте вынужденного плавания по Порсолту при субхроническом и хроническом внутрибрюшинном введении в дозе 1 мг/кг. Установлено, что ГСБ-106 статистически значимо уменьшал время иммобилизации мышей в 1,2 раза при 4-дневном, в 1,3 раза – при 14-дневном и в 1,2 раза – при 21-дневном введении. Таким образом, зависимость эффекта ГСБ-106 от времени введения в тесте Порсолта не установлена.

**Ключевые слова:** BDNF; низкомолекулярный миметик; ГСБ-106; антидепрессивная активность; тест вынужденного плавания

## Для цитирования:

Таллерова А.В., Поварнина П.Ю., Минаев С.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Антидепрессивные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в тесте Порсолта при внутрибрюшинном субхроническом и хроническом введении мышам // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 4. – С. 24–27. DOI: 10.37489/2587-7836-2019-4-24-27

## Antidepressant-like activity of the dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor GSB-106 in Porsolt test after intraperitoneal sub-chronically and chronically treatment in mice

Tallerova AV, Povarnina PY, Minaev SV, Gudasheva TA, Seredenin SB

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Abstract.** The present work was to study the GSB-106 effect on the immobility behavior of mice Balb/c in the Porsolt test. GSB-106 was administered sub-chronically and chronically intraperitoneal in dose 1 mg/kg. GSB-106 administration significantly decreased immobility time in mice by 1.2 times after 4 days, by 1.3 times after 14 days and 1.2 times after 21 days' injections. Thus, the dependence of the GSB-106 effect-time administration in the Porsolt test was not established.

**Keywords:** BDNF; low-molecular weight mimetic; GSB-106; antidepressant activity; forced swimming test

## For citations:

Tallerova AV, Povarnina PY, Minaev SV, Gudasheva TA, Seredenin SB. Antidepressant-like activity of the dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor GSB-106 in Porsolt test after intraperitoneal sub-chronically and chronically treatment in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;4:24–27. (In Russ). DOI: 10.37489/2587-7836-2019-4-24-27

## Введение

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова в качестве перспективного антидепрессанта разрабатывается димерный дипептид ГСБ-106, миметик бета-изгиба 4-й петли мозгового нейротрофического фактора (BDNF), представляющий собой гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [1, 2]. Методом Вестерн-блот-анализа с использованием моноклональных антител к фосфорилированной форме TrkB установлено, что ГСБ-106 активирует специфические для нейротрофина TrkB рецепторы и их пострецепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT [3, 4].

Известно, что BDNF-зависимая активация MAPK/ERK и PI3K/AKT каскадов является ключевым фактором регуляции выживания и развития нейронов, а также процессов синапто- и нейрогенеза, которые лежат в основе механизмов антидепрессивного действия клинически эффективных препаратов [5, 6]. Изучение влияния ГСБ-106 на нейрогенез установило, что дипептид стимулирует

пролиферативную активность в зубчатой извилине гиппокампа на модели стресса у мышей, вызванного контактом с хищником [7]. Введение ГСБ-106 животным в течение 21 дня способствовало достоверному увеличению содержания белка синаптофизина в гиппокампе мышей, что свидетельствует об усилении синаптогенеза [8]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлены выраженные нейропротекторные свойства ГСБ-106, подтверждающие функциональное подобие димерного дипептида нейротрофину BDNF [9, 10].

Антидепрессивная активность ГСБ-106 была установлена в тесте вынужденного плавания по Порсолту у мышей линии Balb/c при однократном внутрибрюшинном введении в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг [11]. Этот эффект ГСБ-106 проявлялся и при его субхроническом введении беспородным мышам в течение 4–5 дней в тесте вынужденного плавания в тех же дозах и в тесте подвешивания мышей за хвост в дозах 1,0 и 1,5 мг/кг [12]. Антидепрессивные свойства ГСБ-106 сохранялись и при пероральном введении в тесте вынужденного плавания по Порсолту

в интервале доз 0,5–5,0 мг/кг для фармацевтической субстанции и 0,01–5,0 мг/кг для лекарственной формы у крыс [13, 14].

В настоящей работе изучены эффекты ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания по Порсолту в зависимости от длительности курсового введения.

### Материал и методы

Эксперименты выполнены на 80 мышах-самцах линии Balb/c массой 18–20 г, полученных из Филиала "Столбовая" Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства", (Московская обл.). Животных содержали в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. №51. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 г. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол №2 от 20 февраля 2017 г.).

Тесты выполнены на установке, представляющей собой сосуды цилиндрической формы. Сосуд заполняли на 65 % водой (22–25 °С). В день эксперимента животных помещали в сосуд с водой и за 5 мин теста оценивали время пассивного плавания (иммобильность) в воде. Уменьшение длительности плавания мышцей расценивали как свидетельство антидепрессивной активности [15].

Субстанцию ГСБ-106 растворяли в дистиллированной воде и вводили мышам в/б в дозе 1,0 мг/кг, выбранной на основании ранее проведенных исследований [11, 12], в течение 4, 14 и 21 дня, последнее введение было за 30 мин до тестирования. Контрольные животные получали в том же режиме дистиллированную воду.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что при субхроническом и хроническом введении ГСБ-106 в дозе 1,0 мг/кг выраженно корректировал поведение животных в тесте вынужденного плавания, статистически значимо уменьшая время иммобильности по сравнению с контрольной группой: в 1,2 раза при 4-дневном введении ( $172,7 \pm 11,4$  с против  $205,0 \pm 9,1$  с,  $p \leq 0,05$ ), в 1,3 раза при 14-дневном введении ( $153,3 \pm 8,2$  с против  $204,2 \pm 13,6$  с,  $p \leq 0,05$ ) и в 1,2 раза при 21-дневном введении ( $179,2 \pm 7,9$  с против  $217,6 \pm 11,7$  с,  $p \leq 0,05$ ) (табл. 1).

Ранее было установлено, что однократное в/б введение ГСБ-106 в дозе 1,0 мг/кг мышам самцам линии Balb/c снижало время иммобилизации животных в 1,2 раза [11, 12]. Таким образом, можно заключить что в тесте вынужденного плавания по Порсолту выраженность антидепрессивного эффекта ГСБ-106 составляет в среднем 20 % и не изменяется при различных режимах введения (1, 4, 14, 21 день).

В литературе подобная картина описана для ряда антидепрессантов, в частности, amitriptilina. В работе японских авторов установлено, что введение amitriptilina в дозе 10 мг/кг способствовало статистически значимому уменьшению времени иммобильности в тесте вынужденного плавания у крыс, при этом выраженность эффекта сопоставима как при однократном, так и при хроническом введении в течение 15 дней [16]. Известно, что amitriptilin, наряду с ингибированием обратного нейронального захвата медиаторных моноаминов, является агонистом TrkB рецепторов [17], подобно исследуемому дипептиду ГСБ-106 [1]. Авторами установлено, что однократное введение amitriptilina в дозе 15 мг/кг способствует активации тирозинкиназных рецепторов в мозге мышцей, в частности TrkB, а также синхронному увеличению уровней фосфорилированных киназ Akt и ERK, свидетельствующих об активации пострецепторных путей [17].

Таблица 1

Влияние димерного дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 на поведение мышей Balb/c в тесте вынужденного плавания по Порсолту при разных режимах введения

В/б введения ГСБ-106, 1 раз в сутки	Продолжительность введения, дни		
	4	14	21
	Время иммобильности, с		
Контроль — дистиллированная вода	$205,0 \pm 9,1$	$204,2 \pm 13,6$	$217,6 \pm 11,7$
1,0 мг/кг ГСБ-106	$172,7 \pm 11,4$ *	$153,3 \pm 8,2$ **	$179,2 \pm 7,9$ *
Снижение времени иммобилизации по сравнению с контролем (во сколько раз)	1,2	1,3	1,2

*Примечания:* Данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой по непарному *t*-критерию Стьюдента

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что антидепрессивные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания не различаются при изученных режимах введения. Окончательное заключение об изменении эффекта ГСБ-106 при длительном введении требует дополнительных исследований с расширением батареи тестов оценки антидепрессивных свойств.

*Работа выполнена в рамках гранта Президиума РАН «Изучение роли синаптогенеза и нейрогенеза в механизме антидепрессивной активности мозгового нейротрофического фактора с использованием его дипептидных миметиков – первых в классе потенциальных антидепрессантов».*

#### **Таллерова Анна Вадимовна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: antatall@gmail.com

ORCID ID: 0000-003-0845-9003

SPIN-код: 2826-2687

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

#### **Tallerova Anna**

*Corresponding author*

e-mail: antatall@gmail.com

ORCID ID: 0000-003-0845-9003

SPIN code: 2826-2687

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, the laboratory of peptide bioregulators FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

#### **Поварнина Полина Юрьевна**

ORCID ID: 0000-0003-3278-8915

SPIN-код: 5498-6724

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

#### **Povarnina Polina**

ORCID ID: 0000-0003-3278-8915

SPIN code: 5498-6724

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Peptide Bioregulators, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

#### **Минаев Сергей Викторович**

к. фарм. н., руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

#### **Minaev Sergey**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the experimental and technological Department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

#### **Гудашева Татьяна Александровна**

ORCID ID: 0000-0002-5185-4474

SPIN-код: 4970-0006

д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, Руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

#### **Gudasheva Tatiana**

ORCID ID: 0000-0002-5185-4474

SPIN code: 4970-0006

Doctor of Biological Sciences, professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

#### **Середин Сергей Борисович**

ORCID ID: 0000-0003-4482-9331

SPIN-код: 3896-4655

д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией фармакологической генетики, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

#### **Seredenin Sergey**

ORCID ID: 0000-0003-4482-9331

SPIN code: 3896-4655

Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS, Head of the laboratory of pharmacological genetics, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

## Литература / References

1. Патент РФ на изобретение №2410392/16.02.2009. Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Дипептидные миметики нейротрофинов NGF и BDNF. [Patent RUS №2410392/16.02.2009. Seredenin SB, Gudasheva TA. Dipeptide mimetics of NGF and BDNF neurotrophins. (In Russ.)] Доступно по: <http://allpatents.ru/patent/2410392.html>. Ссылка активна на 17.12.2019.
2. Seredenin SB, Gudasheva TA. Dipeptide mimetics of NGF and BDNF neurotrophins. United States patent US 9683014B2. 2017 Jun 20.
3. Гудашева Т.А., Логвинов И.О., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 активирует TrkB, Erk, Akt и способствует выживаемости нейронов *in vitro* // Доклады академии наук. — 2013. — Т. 451. — № 5. — С. 577–580. [Gudasheva TA, Logvinov IO, Antipova TA, Seredenin SB. Brain-derived neurotrophic factor loop 4 dipeptide mimetic GSB-106 activates TrkB, Erk, and Akt and promotes neuronal survival *in vitro*. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2013;451(1):212-214. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0869565213240250
4. Гудашева Т.А., Логвинов И.О., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Анализ зависимости антидепрессивного действия лигандов рецепторов TrkB от активации MAP-киназного пути // Доклады академии наук. — 2015. — Т. 460. — № 3. — С. 346–348. [Gudasheva TA, Logvinov IO, Povarnina PY, Antipova TA, Seredenin SB. Analysis of dependence of antidepressant properties of TrkB receptor ligands on MAP-kinase pathway activation. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015;460(1):20-22. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0869565215030251
5. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – A key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;(102): 2-79. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
6. Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*. 2017;(97):119-126. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.010
7. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора предотвращает нарушение нейрогенеза у стрессированных мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — Т. 162. — № 10. — С. 448–451. [Gudasheva TA, Povarnina PY, Seredenin SB. Dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor prevents impairments of neurogenesis in stressed mice. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;162(4): 454–457. (In Eng.)] DOI: 10.1007/s10517-017-3638-9
8. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 с антидепрессивной активностью стимулирует синаптогенез // Доклады академии наук. — 2018. (в печати). [Gudasheva TA, Povarnina PY, Antipova TA, Seredenin SB. Dipeptide mimetic of the BDNF GSB-106 with antidepressant-like activity stimulates synaptogenesis. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2018 (in press). (In Russ.)]
9. Логвинов И.О., Антипова Т.А., Гудашева Т.А. и др. Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в экспериментах *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — Т. 155. — № 3. — С. 319–322. [Logvinov IO, Antipova TA, Gudasheva TA, et al. Neuroprotective effects of dipeptide analogue of brain-derived neurotrophic factor GSB-106 *in vitro* experiments. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013;155(3):343-345. (In Eng.)] DOI: 10.1007/s10517-013-2149-6
10. Gudasheva TA, Povarnina P, Logvinov IO, et al. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2016;(10):3545-3553. DOI: 10.2147/DDDT.S118768
11. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В. и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. — 2012. — Т. 38. — № 3. — С. 280–290. [Gudasheva TA, Tarasyuk AV, Pomogaibo SV, et al. Design and synthesis of dipeptide mimetics of the brain-derived neurotrophic factor. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012;38(3):243-252. (In Eng.)] DOI: 10.1134/S1068162012030053
12. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // Acta Naturae. — 2013. — Т. 5. — № 4(19). — С. 116–120. [Seredenin SB, Voronina TA, Gudasheva TA, et al. Antidepressant effect of dimeric dipeptide GSB-106, an original low-molecular-weight mimetic of BDNF. *Acta Naturae*. 2013;5(4):105-109. (In Eng.)]
13. Поварнина П.Ю., Гарибова Т.Л., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора обладает свойствами антидепрессанта при пероральном введении // Acta Naturae. — 2018. (в печати). [Povarnina PY, Garibova TL, Gudasheva TA, Seredenin SB. Antidepressant activity of dipeptide mimetic of the BDNF GSB-106 by oral administration. *Acta Naturae*. 2018 (in press). (In Russ.)]
14. Таллерова А.В., Поварнина П.Ю., Блынская Е.В. и др. Антидепрессивный эффект дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 воспроизводится в лекарственной форме для перорального применения // Химико-фармацевтический журнал. — 2018. — Т. 52. — № 5. — С. 15–17. [Tallerova AV, Povarnina PY, Blynskaya EV, et al. Antidepressant effect of dipeptide mimetic of brain derived neurotrophic factor (GSB-106) reproduced in medicinal dosage form for oral administration. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(5):15-17. (In Russ.)] DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-5-15-17
15. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur J Pharmacol*. 1978;47(4):379-391.
16. Kawashima K, Araki H, Aihara H. Effect of chronic administration of antidepressants on duration of immobility in rats forced to swim. *Japan J. Pharmacol*. 1986;6:199-204.
17. Sung-Wuk Jang, Xia Liu, Chi-Bun Chan, et al. The Antidepressant Amitriptyline is a TrkA and TrkB Receptor agonist that promotes TrkA/TrkB Heterodimerization and has potent neurotrophic activity. *Chem Biol*. 2009; 26:16:6:644-656.