

Скрининговое изучение эффектов миметиков фактора роста нервов и мозгового нейротрофического фактора на экспериментальной модели депрессии

Межлумян А. Г., Таллерова А. В., Поварнина П. Ю.,
Сазонова Н. М., Тарасюк А. В., Гудашева Т. А.

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

Аннотация. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова сконструированы и синтезированы димерные дипептидные миметики 1-й (ГК-6) и 4-й (ГК-2) петель фактора роста нервов, 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106, ГСБ-106Ac) петель мозгового нейротрофического фактора. Для ГСБ-106 ранее установлена антидепрессивноподобная активность в дозах 0,1-5,0 мг/кг при введении внутрь и внутрибрюшинно. Вновь синтезированные миметики изучены в сравнении с ГСБ-106 на наличие антидепрессивноподобной активности в тесте вынужденного плавания на мышах-самцах Balb/c при однократном внутрибрюшинном введении. Установлено, что только миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106Ac, отличающийся от ГСБ-106 заменой моно-сукцинильного фрагмента на ацетильный, обладал антидепрессивноподобным действием в дозах 1,0 мг/кг и 5,0 мг/кг.

Ключевые слова: NGF; BDNF; миметик; ГСБ-106; ГК-2; дипептид; антидепрессивное действие; тест вынужденного плавания

Для цитирования:

Межлумян А.Г., Таллерова А.В., Поварнина П.Ю., Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Гудашева Т.А. Скрининговое изучение эффектов миметиков фактора роста нервов и мозгового нейротрофического фактора на экспериментальной модели депрессии // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 1. – С. 11–17. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-11-17

Screening study of nerve growth factor's and brain-derived neurotrophic factor's mimetics effects at the experimental depression model

Mezhlumyan AG, Tallerova AV, Povarnina PYu, Sazonova NM, Tarasiuk AV, Gudasheva TA
FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. At the Zakusov Institute of Pharmacology designed and synthesized dimeric dipeptide mimetics of the 1st (GK-6) and 4th (GK-2) nerve growth factor loops, 1st (GSB-214), 2nd (GTS-201) and 4th (GSB-106, GSB-106Ac) brain-derived neurotrophic factor loops. Antidepressant activity of GSB-106 has already been established by oral and intraperitoneal administration in 0.1-5.0 mg/kg doses. Newly synthesized mimetics were studied in comparison with GSB-106 for antidepressant-like activity in the forced swim test on male Balb/c mice with a single intraperitoneal administration. It was found that only mimetic of the fourth brain-derived neurotrophic factor loop GSB-106Ac, varied from GSB-106 by replace monosuccinyl fragment to acetyl, has antidepressant activity in doses of 1.0 mg / kg and 5.0 mg / kg.

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

For citations:

Mezhlumyan AG, Tallerova AV, Povarnina PYu, Sazonova NM, Tarasiuk AV, Gudasheva TA. Screening study of nerve growth factor's and brain-derived neurotrophic factor's mimetics effects at the experimental depression model. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):11–17. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-11-17

Введение

В последнее десятилетие появилось много экспериментальных данных, связывающих развитие депрессии с нарушениями процессов нейропластичности в гиппокампе и префронтальной коре, обусловленными дефицитом нейротрофинов, в частности мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) [1, 2]. Сниженный уровень BDNF и NGF в гиппокампе зарегистрирован у больных, страдавших депрессией, а также жертв суицида [3]. Показано антидепрессивноподобное действие при введении BDNF [4] и NGF [5] в экспериментах с использованием различных моделей депрессии на лабораторных животных.

Однако терапевтическое использование полноразмерных нейротрофинов ограничивается их не-

стабильностью в биологических жидкостях и низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в связи с их белковой природой.

Ранее в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова была высказана оригинальная гипотеза о том, что нейротрофины взаимодействуют со своими Tgk рецепторами с помощью петлеобразных структур, каждая из которых определяет особенности биологических эффектов [6]. При этом в качестве особо важных участков петель принимаются наиболее экспонированные участки – их β-изгибы. Для подтверждения этой гипотезы были сконструированы и синтезированы димерные дипептидные миметики β-изгибов отдельных петель NGF и BDNF [7–9] [Патент РФ №2410392, 2011; Патент США № 9683014 B2, 2017; Патент КНР №102365294 B, 2016; Патент ЕПВ EP 2397488, 2019; Патент Индии 296506, 2018].

Молекулы NGF и BDNF представляют собой симметричные гомодимеры, мономерные единицы которых содержат 7 β-тяжей, образующих три антипараллельные пары. При этом β-тяжи связаны тремя экспонированными наружу шпилькообразными участками, называемыми петлями 1 (остатки 28–36), 2 (43–49) и 4 (92–98) (рис. 1).

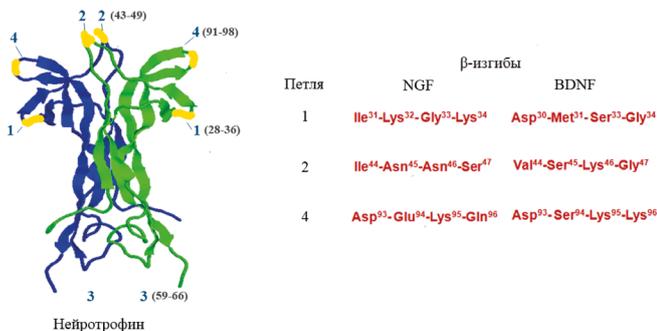


Рис. 1. Структура димера нейротрофина (PDB ID: 1btg)
 Примечания: Синим и зелёным выделены мономеры, жёлтым – β-изгибы петель нейротрофина. Указаны номера петель и в скобках номера входящих в них остатков

В качестве основы для моделирования были выбраны последовательности β-изгибов 1-й и 4-й петель NGF (-Lys³²-Gly³³-Lys³⁴-Glu³⁵-) и (-Asp⁹³-Glu⁹⁴-Lys⁹⁵-Gln⁹⁶-), соответственно, и 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF (-Asp³⁰-Met³¹-Ser³²-Gly³³-), (-Val⁴⁴-Ser⁴⁵-Lys⁴⁶-Gly⁴⁷-) и (-Asp⁹³-Ser⁹⁴-Lys⁹⁵-Lys⁹⁶-), соответственно (см. рис. 1). В структуре миметиков сохраняли центральный дипептидный фрагмент β-изгиба, который по геометрическим соображениям должен наиболее глубоко проникать в зону связывания рецептора и наиболее полно распознаваться им. Предшествующий аминокислотный остаток заменяли его биоизостером, так остатки Asp заменяли остатком янтарной кислоты, Val – остатком н-гексановой кислоты, а Lys – остатком 6-аминокапроновой кислоты. Основываясь на данных о взаимодействии нейротрофинов с Trk рецепторами в димерной форме, два миметика β-изгиба соответствующей петли были димеризованы голова-к-голове гекса- или гептаметилендиаминовым спейсером. Таким образом, были сконструированы димерные дипептидные миметики 1-й и 4-й петель NGF ГК-6 (гексаметилендиамид бис-(N-аминокапроил-глицил-L-лизина) и ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), и 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-метионил-L-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-(N-гексаноил-L-серил-L-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина), соответственно. Сконструированные миметики были синтезированы с помощью классического пептидного синтеза в растворе [7–9].

Миметики NGF селективно активировали TrkA рецептор, а миметики BDNF – TrkB. В экспериментах

in vitro все миметики обладали нейропротекторной активностью в микро-наномолярных концентрациях и самыми активными являлись миметики наиболее экспонированной 4-й петли NGF и BDNF – ГК-2 и ГСБ-106, соответственно [6, 10–13]. Миметик 4-й петли NGF ГК-2 активировал PI3/Akt [12], а миметик 1-й петли ГК-6 – MAPK/ERK и PI3/Akt [13]. Миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106 активировал оба пути MAPK/ERK и PI3/Akt, а миметики 1-й и 2-й петель, ГСБ-214 и ГТС-201 активировали PI3/Akt и MAPK/ERK, соответственно [10, 11].

Ранее также было установлено, что миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106 оказывает антидепрессивноподобное действие в тесте вынужденного плавания на мышцах линии Balb/c [14], а также в тесте вынужденного плавания в сосуде с вращающимися колесами по Номура и в тесте подвешивания мышцей за хвост по Стеру на беспородных мышцах [15].

Целью данного исследования являлось изучение антидепрессивноподобных свойств аналога ГСБ-106 – ГСБ-106Ac, дипептидных миметиков других петель BDNF, а также дипептидных миметиков NGF с использованием теста вынужденного плавания на мышцах-самцах линии Balb/c.

Материалы и методы

Исследуемые димерные дипептиды были получены, как описано в [7–9, 14]. Их физико-химические характеристики представлены в табл. 1.

Животные. В экспериментах использовались мыши-самцы линии Balb/c массой 18–20 г из Центрального питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.). Животные содержались в условиях вивария при естественной смене циклов «день/ночь» и со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществлялись в соответствии с требованиями Приказа Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Решения Совета ЕЭК №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического Союза в сфере обращения лекарственных средств». Все манипуляции с животными согласованы и одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Антидепрессивную активность миметиков у мышей оценивали в тесте вынужденного плавания в соответствии с протоколом [16]. Установка для проведения теста представляет собой батарею из 5 заполненных водой цилиндров диаметром 10 см и высотой 30 см каждый, изготовленных из прозрачного пластика. Между цилиндрами установлены чёрные пластиковые непрозрачные перегородки, предотвращающие визуальный контакт животных в процессе проведения исследования. Позади цилиндров имеется чёрная

Таблица 1

Димерные дипептидные миметики нейротрофинов NGF и BDNF

Миметик	Химическое название	Петля нейротрофина	Удельный угол оптического вращения, $[\alpha]_D$, град.	Температура плавления, °C
<i>Миметики NGF</i>				
ГК-2 [9]	Гексаметилендиамид бис-(<i>N</i> -сукцинил- <i>L</i> -глутамил- <i>L</i> -лизина)	4-я	$[\alpha]^{22}_D = -52,5^\circ$ (с 1,06; H ₂ O)	120–128 °C с разлож.
ГК-6 [Патент РФ № 2410392]	Гексаметилендиамид бис-(6-аминокапроил- <i>L</i> -глицил- <i>L</i> -лизина)	1-я	$[\alpha]^{27}_D = -129,6^\circ$ (с 0,17; H ₂ O)	масло
<i>Миметики BDNF</i>				
ГСБ-106 [14]	Гексаметилендиамид бис-(<i>N</i> -моносукцинил- <i>L</i> -серил- <i>L</i> -лизина)	4-я	$[\alpha]^{21}_D = -42,3^\circ$ (с 1; H ₂ O)	153–161 °C
ГСБ-106Ac [7]	Гексаметилендиамид бис-(<i>N</i> -ацетил- <i>L</i> -серил- <i>L</i> -лизина)	4-я	$[\alpha]^{30}_D = -21,6^\circ$ (с 1; MeOH)	143–150 °C
ГСБ-214 [14]	Гептаметилендиамид бис-(<i>N</i> -моносукцинил- <i>L</i> -метионил- <i>L</i> -серина)	1-я	$[\alpha]^{25}_D = +9,0^\circ$ (с 0,4; ДМФА)	162–163 °C
ГТС-201 [8]	Диацетат гексаметилендиамида бис-(<i>N</i> -гексаноил- <i>L</i> -серил- <i>L</i> -лизина)	2-я	$[\alpha]^{25}_D = -14,9^\circ$ (с 0,6; MeOH);	110–125 °C с разлож.

пластиковая основа, поддерживающая перегородки и служащая фоном для наблюдения за поведением животных. Уровень воды ($T = 22^\circ\text{C}$) обеспечивает невозможность животному опираться на дно цилиндра лапами или хвостом. В процессе теста производится видеозапись на камеру, установленную на штативе перед установкой. Записи обрабатываются программой ANY-maze (Ирландия), в которой подсчитывают общее время иммобильности животных.

Дизайн эксперимента (рис. 2) включал:

- первую сессию плавания продолжительностью 10 мин;
- через 1 ч после первой сессии – введение миметика, препарата сравнения и физраствора;
- через 23 ч после введения – вторую сессию плавания продолжительностью 5 мин.

Миметики разводили в физрастворе и вводили внутривентриально (в/б):

- ГК-2 в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг;
- ГК-6 в дозах 1,0; 2,0 и 5,0 мг/кг;

- ГСБ-106 в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг;
- ГСБ-106Ac в дозах 0,1; 0,5; 1,0 и 5,0 мг/кг;
- ГСБ-214 в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг;
- ГТС-201 в дозах 0,1; 1,0 и 5,0 мг/кг.

Использованные дозы миметиков NGF были выбраны на основе проведенных ранее исследований другой фармакологической активности дипептидов [13, 17, 18]. ГСБ-106 вводили в дозах, в которых дипептид ранее демонстрировал антидепрессивноподобное действие в исследованиях на беспородных и линейных мышах [14, 15]. Дозы для других дипептидных миметиков BDNF были выбраны по аналогии с эффективными дозами ГСБ-106.

В качестве препарата сравнения в/б вводили раствор амитриптилина в дозе 10 мг/кг (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия; серия 20518) [19]. Контрольным животным в/б вводили 0,9 % раствор натрия хлорида (ООО «Мосфарм», Россия; серия 0130119).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Prism (GraphPad Software Inc, США). Межгрупповые различия оценивали с использованием *U*-критерия Манна Уитни и поправки на множественность сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Тест вынужденного плавания на мышах является одним из наиболее широко применяемых методов для выявления соединений с потенциальным антидепрессивноподобным эффектом. Первоначально метод был разработан Роджером Порсолтом сначала для крыс [20], а затем – для мышей [21]. Тест основан



Рис. 2. Схема дизайна теста вынужденного плавания

Таблица 2

Активность дипептидных миметиков NGF и BDNF в тесте вынужденного плавания

Нейротрофин	Миметик		Доза внутривentricularного введения	Время иммобильности, % от контрольной группы
	Петля, №	Шифр		
NGF	4	ГК-2	0,5 мг/кг	105,1
			1,0 мг/кг	111,3
	1	ГК-6	1,0 мг/кг	106,2
			2,0 мг/кг	86,7
			5,0 мг/кг	99,3
BDNF	4	ГСБ-106	0,1 мг/кг	76,7*
			1,0 мг/кг	80,2*
	4	ГСБ-106Ac	0,1 мг/кг	108,0
			0,5 мг/кг	95,8
			1,0 мг/кг	86,5*
			5,0 мг/кг	80,2*
	1	ГСБ-214	0,1 мг/кг	95,0
			1,0 мг/кг	93,0
	2	ГТС-201	0,1 мг/кг	105,7
			1,0 мг/кг	91,7
5,0 мг/кг			100,0	

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (U-критерий Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение)

на способности антидепрессантов снижать время иммобильности (неподвижной позы) при неизбежном плавании животного в цилиндре с водой, из которого нет возможности выбраться. Неподвижность животного расценивается как поведенческое отчаяние, а введение антидепрессантов вызывает сокращение

времени иммобильности по сравнению с животными, которым препараты не вводятся.

Использование мышей линии Balb/c обусловлено тем, что, согласно данным литературы, эти животные более чувствительны, чем другие, к эффектам антидепрессантов с различными механизмами действия [22]. Возможно, это объясняется тем фактом, что у мышей Balb/c увеличена экспрессия синапсоматального белка-переносчика серотонина, а также его способность обратного захвата нейромедиатора [23].

В серии опытов на мышах-самцах линии Balb/c у контрольных мышей, получавших физраствор, наблюдалась иммобильность в среднем в течение $240 \pm 4,9$ с. Амитриптилин во всех проведенных опытах статистически значимо снижал время иммобильности по сравнению с контрольными животными в среднем на 30–35 % ($p < 0,05$), что согласуется с имеющимися данными литературы [20, 24].

Результаты введения дипептидных миметиков BDNF и NGF представлены в табл. 2 и рис. 3. Среди исследуемых миметиков время иммобильности мышей в тесте вынужденного плавания снижали ГСБ-106 (миметик 4-й петли BDNF) в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг на 23 и 19,8 %, соответственно, и его ацетильный аналог ГСБ-106Ac в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг на 14 и 20 %, соответственно. Миметики других петель BDNF не продемонстрировали антидепрессивноподобного эффекта. Не выявлено антидепрессивноподобного эффекта у миметиков NGF ГК-2 и ГК-6 при однократном в/б введении.

Таким образом, установлено, что при однократном в/б введении в тесте вынужденного плавания активность проявляют только миметики BDNF ГСБ-106 и ГСБ-106Ac.

Shirayama Y. и соавт. [25] было показано, что однократное введение BDNF непосредственно в зубчатую

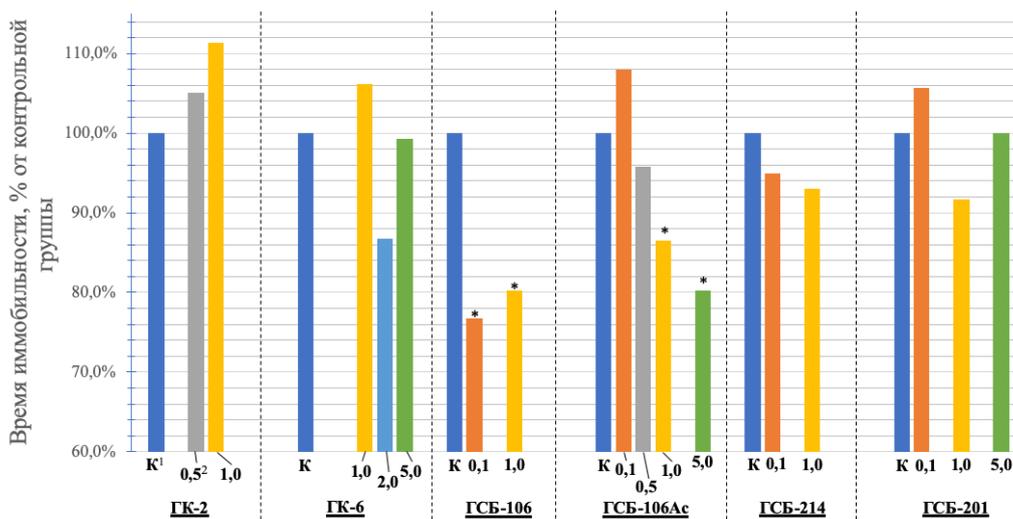


Рис. 3. Результаты введения миметиков нейротрофинов в тесте вынужденного плавания
Примечания: К – контрольная группа животных; 0,5 – все дозы представлены в мг/кг; * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (U-критерий Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение).

извилину и CA3-зону гиппокампа крыс Sprague Dawley вызывает антидепрессивноподобный эффект в тесте вынужденного плавания. *Schmidt H. и Duman R.* [26] сообщали, что периферические подкожные инъекции BDNF в течение 14 дней вызывают антидепрессивный эффект у мышей в тесте вынужденного плавания.

В настоящее время в качестве потенциального антидепрессанта активно исследуется миметик BDNF – агонист высокоаффинного тирозинкиназного TrkB рецептора – 7,8-дигидроксифлавонон. Однократное в/б введение 7,8-дигидроксифлавонона мышам в модели 10-дневного социального стресса вызывает антидепрессивноподобный эффект, регистрируемый по снижению времени иммобильности [27]. Антидепрессивноподобный эффект миметика наблюдался также при 21-дневном пероральном введении мышам в тесте вынужденного плавания [28].

В экспериментальных исследованиях установлена способность 7,8-дигидроксифлавонона вызывать активацию TrkB рецепторов у мышей C57BL/6, нокаутных по BDNF^{+/-}, а также активировать пострецепторные PI3/Akt- и MAPK/ERK-сигнальные пути на культуре гиппокампальных нейронов [29].

Выявленная в тесте Порсолта антидепрессивноподобная активность миметика BDNF ГСБ-106 подтверждает результаты, полученные нами ранее с использованием других методов оценки антидепрессивной активности [15] и согласуется с вышеприведенными данными литературы о наличии антидепрессивноподобной активности у соединений-агонистов TrkB рецепторов, активирующих два основных пострецепторных сигнальных пути.

По-видимому, для проявления антидепрессивноподобной активности агонистами TrkB рецепторов требуется одновременная активация PI3/Akt- и MAPK/ERK-каскада, поскольку миметики BDNF ГСБ-214 и ГТС-201, активирующие преимущественно PI3/Akt- или MAPK/ERK-пути, соответственно, не показывают такой активности.

В отношении NGF опубликованы данные о том, что 14-дневное подкожное введение нейротрофина крысам линии Flinders Sensitive (генетическая модель депрессии на животных) способствует снижению времени иммобильности в тесте вынужденного плавания [5].

В нашем исследовании миметики NGF при однократном в/б введении мышам не проявляли активности в тесте вынужденного плавания. Возможно, однократного введения недостаточно для проявления антидепрессивноподобного эффекта миметиков NGF.

Таким образом, в исследовании показано, что выраженный антидепрессивноподобный эффект миметиков BDNF ассоциирован с активацией MAPK/ERK- и PI3/Akt-сигнальных каскадов. Для заключения об антидепрессивных свойствах миметиков NGF требуются дальнейшие исследования.

Вывод

В тесте вынужденного плавания на мышах-самцах Balb/c при однократном внутрибрюшинном введении выявлена антидепрессивноподобная активность вновь синтезированного миметика BDNF ГСБ-106Ac в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Межлумян Армен Гарикович

ORCID ID: 0000-0003-2218-1992

SPIN-код: 7888-2236

м. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Таллерова Анна Вадимовна

ORCID ID: 0000-003-0845-9003

SPIN-код: 2826-2687

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Mezhlumyan Armen

ORCID ID: 0000-0003-2218-1992

SPIN code: 7888-2236

Junior researcher of the laboratory of peptide bioregulators of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Tallerova Anna

ORCID ID: 0000-003-0845-9003

SPIN code: 2826-2687

PhD in Biology, Senior research scientist of laboratory of peptide bioregulators of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Поварнина Полина Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-0463-2190

SPIN-код: 5498-6724

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

Povarnina Polina

ORCID ID: 0000-0002-0463-2190

SPIN code: 5498-6724

PhD in Biology, Senior research scientist of laboratory of peptide bioregulators of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Сазонова Нелля Михайловна

ORCID ID: 0000-0002-7608-7419

SPIN-код: 8835-7887

к. х. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Sazonova Nellya

ORCID ID: 0000-0002-7608-7419

SPIN code: 8835-7887

PhD Chemistry, Senior research scientist of laboratory of peptide bioregulators of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Тарасюк Алексей Валерьевич*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: tarasiuk86@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9750-4157

SPIN-код: 9670-2415

н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Tarasiuk Aleksey*Corresponding author*

e-mail: tarasiuk86@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9750-4157

SPIN code: 9670-2415

Researcher of laboratory of peptide bioregulators of medicinal chemistry 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

D.Sci. in Biology, professor, corresponding member of the RAS, Head of medicinal chemistry department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

- Chen Y, Lin P, Tu K. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:925–933. DOI: 10.2147/ndt.s81432
- Mondal AC, Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *Int. J. Neurosci.* 2019;129(3):283–296. DOI: 10.1080/00207454.2018.1527328
- Banerjee R, Ghosh A, Ghosh B, Bhattacharyya S. Decreased mRNA and Protein Expression of BDNF, NGF and their Receptors in the Hippocampus from Suicide: An Analysis in Human Postmortem Brain. *Clin. Med. Insights Pathol.* 2013;6:1–11. DOI: 10.4137/cpath.s12530
- Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-Like Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997;56(1):131–137. DOI: 10.1016/s0091-3057(96)00169-4
- Overstreet DH, Fredericks K, Knapp D, et al. Nerve growth factor (NGF) has novel antidepressant-like properties in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010;94(4):553–560. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.11.010
- Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов // *Доклады Академии Наук.* — 2010. — Т. 434. — № 4. — С. 549–552. [Gudasheva TA, Antipova TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2010;434(4):549–552. (In Russ).] DOI: 10.1134/s160767291005011x
- Тарасюк А.В., Гудашева Т.А., Сазонова Н.М. и др. Анализ зависимости структура–активность в ряду аналогов ГСБ-106 – дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора // *Биоорганическая химия.* — 2014. — Т. 40. — № 2. — С. 142–156. [Tarasyuk AV, Gudasheva TA, Sazonova NM, et al. Study of structure-activity relationship among similar analogues of GSB-106, a dipeptide mimetic of a brain-derived neurotrophic factor. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2014;40(2):142–156. (In Russ).] DOI: 10.7868/S0132342314020134
- Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Шумский А.Н. и др. Синтез и нейропротекторная активность *in vitro* диастереомеров димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 // *Химико-фармацевтический журнал.* — 2018. — Т. 52. — № 8. — С. 25–31. [Sazonova NM, Tarasyuk AV, Shumskii AN, et al. Synthesis and *In Vitro* Neuroprotector Activity of Diastereoisomers of a Dimeric Dipeptide Mimetic of Nerve Growth Factor GK-2. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2018;52(8):25–31. (In Russ).] DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-8-25-31

9. Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Курилов Д.В., и др. Синтез димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2, потенциального нейротропического препарата // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2015. – Т. 49. – № 7. – С. 10–19. [Sazonova NM, Tarasyuk AV, Kurilov DV, et al. Synthesis of GK-2, a Dimeric Dipeptide Nerve Growth Factor Mimetic and Potential Neuroprotective Agent. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(7):10–19. (In Russ).] DOI: 10.1007/s11094-015-1301-1
10. 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, 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(3):346–348. (In Russ).] DOI: 10.7868/S0869565215030251
11. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М. и др. Новый дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора селективно активирует сигнальный путь МАРК/Erk // *Доклады академии наук*. – 2017. – Т. 476. – № 1. – С. 108–112. [Gudasheva TA, Tarasiuk AV, Sazonova NM, et al. A novel dimeric dipeptide mimetic of the BDNF selectively activates the MAPK-Erk signaling pathway. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2017;476(1):108–112. (In Russ).] DOI: 10.7868/S0869565217250235
12. Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Создание фармакологически активной малой молекулы, обладающей свойствами фактора роста нервов // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2015. – Т. 115. – № 6. – С. 63–70. [Seredenin SB, Gudasheva TA. The development of a pharmacologically active low-molecular mimetic of the nerve growth factor. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(6):63–70. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro20151156163-70
13. Gudasheva TA, Povarnina PY, Antipova TA, et al. Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor Loop 4 and Loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction. *J. Biomed. Sci*. 2015;22(1):1–10. DOI: 10.1186/s12929-015-0198-z
14. 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):280–290. (In Russ).] DOI: 10.1134/S1068162012030053
15. 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 Pt 19):116–120. (In Russ).] DOI: 10.32607/20758251-2013-5-4-105-109
16. Can A, Dao DT, Arad M, et al. The mouse forced swim test. *J. Vis. Exp*. 2012;(59):1–5. DOI: 10.3791/3638
17. Островская Р.У., Ягубова С.С., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Низкомолекулярный миметик NGF корригирует когнитивный дефицит и депрессивные проявления при экспериментальном диабете // *Acta Naturae*. – 2017. – Т. 9. – № 2(33). – С. 100–108. [Ostrovskaya RU, Yagubova SS, Gudasheva TA, Seredenin SB. Low-Molecular-Weight NGF Mimetic Corrects the Cognitive Deficit and Depression-like Behavior in Experimental Diabetes. *Acta Naturae*. 2017;9(2 Pt 33):100–108. (In Russ).] DOI: 10.32607/20758251-2017-9-2-94-102
18. Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Воронцова О.Н. Антипаркинсонические свойства дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 в экспериментах *in vivo* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 151. – № 6. – С. 634–637. [Povarnina PY, Gudasheva TA, Vorontsova ON, et al. Antiparkinsonian properties of a nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 *in vivo* experiments. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;151(6):634–637. (In Russ).] DOI: 10.1007/s10517-011-1417-6
19. Gupta G, Jia Jia T, Woon LY, et al. Pharmacological Evaluation of Antidepressant-Like Effect of Genistein and Its Combination with Amitriptyline: An Acute and Chronic Study. *Adv. Pharmacol. Sci*. 2015;2015:1–6. DOI: 10.1155/2015/164943
20. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730–732. DOI: 10.1038/266730a0
21. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol*. 1978;47(4):379–391. DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
22. Crowley JJ, Blendy JA, Lucki I. Strain-dependent antidepressant-like effects of citalopram in the mouse tail suspension test. *Psychopharmacology*. 2005;183(2):257–264. DOI: 10.1007/s00213-005-0166-5
23. Tang M, He T, Meng Q, et al. Immobility responses between mouse strains correlate with distinct hippocampal serotonin transporter protein expression and function. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2014;17(11):1737–1750. DOI: 10.1017/s146114571400073x
24. Povarnina PY, Garibova TL, Gudasheva TA, Seredenin SB. Antidepressant effect of an orally administered dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor. *Acta Naturae*. 2018;10(3 Pt 38):81–83. DOI: 10.32607/20758251-2018-10-3-81-84
25. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci*. 2002;22(8):3251–3261. DOI: 10.1523/jneurosci.22-08-03251.2002
26. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(12):2378–2391. DOI: 10.1038/npp.2010.114
27. Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Comparison of ketamine, 7,8-dihydroxyflavone, and ANA-12 antidepressant effects in the social defeat stress model of depression. *Psychopharmacology*. 2015;232(23):4325–4335. DOI: 10.1007/s00213-015-4062-3
28. Liu X, Chan C, Jang S, et al. A synthetic 7,8-dihydroxyflavone derivative promotes neurogenesis and exhibits potent antidepressant effect. *J. Med. Chem*. 2010;53(23):8274–8286. DOI: 10.1021/jm101206p
29. Jang SW, Liu X, Yepes M, et al. A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(6):2687–2692. DOI: 10.1073/pnas.0913572107