

А. В. Таллерова, П. Ю. Поварнина, Е. В. Блынская, В. В. Буева,
К. В. Алексеев, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин

АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГСБ-106 ВОСПРОИЗВОДИТСЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В. В. Закусова", Россия, 125315, Москва;
e-mail: gudasheva@academpharm.ru

К настоящему времени накоплен большой объем данных, свидетельствующих о центральной роли дефицита мозгового нейротрофического фактора (BDNF, brain derived neurotrophic factor) в патогенезе депрессии. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова создан димерный дипептидный миметик BDNF, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина), лабораторный шифр ГСБ-106. Ранее антидепрессивные свойства ГСБ-106 в дозах 0,1 – 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно установлены в тесте вынужденного плавания по Порсолту у мышей. Разработана лекарственная форма ГСБ-106 для перорального применения. Настоящее исследование посвящено изучению антидепрессивной активности лекарственной формы ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания по Порсолту у мышей. Установлено, что ГСБ-106 в лекарственной форме обладает антидепрессивным действием при введении внутрь в течение 14 дней в дозах 0,05; 0,1 и 1 мг/кг.

Ключевые слова: BDNF; низкомолекулярный миметик; ГСБ-106; антидепрессивная активность; лекарственная форма.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что развитие симптомов депрессивного состояния связано с нарушениями нейрогенеза и нейропластичности в гиппокампе и сопряжено с выраженным дефицитом мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [1], который является эндогенным регулятором нейрогенеза и синаптогенеза [2]. В клинических исследованиях показано, что содержание BDNF в плазме крови снижается у людей, страдающих депрессией, и возвращается к норме после лечения их антидепрессантами [3]. Данные последних лет подтверждают, что эффекты классических антидепрессантов и быстрый антидепрессивный эффект кетамина обусловлены увеличением концентрации BDNF [4]. Однако терапевтическое использование нативного BDNF ограничивается его нестабильностью в биологических жидкостях и

низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова сконструирован и синтезирован миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106, представляющий собой замещенный димерный дипептид, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [5, 6], обладающий антидепрессивной активностью в тесте вынужденного плавания по Порсолту в дозах 0,1 – 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно (в/б) как при однократном, так и при субхроническом введении на мышах [6, 7]. Методом Вестерн-блот-анализа установлено, что ГСБ-106 действует по тому же механизму, что и сам BDNF, поскольку активирует специфические для BDNF TrkB рецепторы и их пострецепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT [8, 9].

Для создания на основе ГСБ-106 препарата-антидепрессанта в опытно-технологическом отделе НИИ

Таблица 1
Антидепрессивный эффект ГСБ-106 в ЛФ в тесте вынужденного плавания по Порсолту (беспородные мыши-самцы)

Доза <i>per os</i> введения ГСБ-106, мг/кг, 1 раз в сутки (в каждой группе по 10 животных)	Продолжительность введения, дни	Время иммобилизации, с	Снижение времени иммобилизации по сравнению с контролем (во сколько раз)
Контроль 1 % крахмал + наполнитель	14	278,1 ± 11,1	
1 % крахмал + 0,05 мг/кг ГСБ-106 в ЛФ	14	236,7 ± 8,0*	1,17
1 % крахмал + 0,1 мг/кг ГСБ-106 в ЛФ	14	241,5 ± 6,5*	1,15
1 % крахмал + 1 мг/кг ГСБ-106 в ЛФ	14	248,7 ± 3,0	1,12
Контроль дистиллированная вода	14	275,3 ± 8,7	
Амитриптилин 10 мг/кг	14	227,9 ± 9,1*	1,22

Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего.

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Антидепрессивный эффект ГСБ-106 в зависимости от дозы в тесте вынужденного плавания по Порсолту (мышь-самцы линии Balb/C) [10]

Доза в/б введения ГСБ-106, мг/кг, 1 раз в сутки	Продолжительность введения, дни	Время иммобилизации, с	Снижение времени иммобилизации по сравнению с контролем (во сколько раз)
Контроль (вода)	1	208,2 ± 4,4	
ГСБ-106, 0,05 мг/кг	1	190,8 ± 10,3	1,09
ГСБ-106, 0,1 мг/кг	1	165,5 ± 6,1*	1,26
ГСБ-106, 1 мг/кг	1	167,1 ± 8,4*	1,24
ГСБ-106, 10 мг/кг	1	194,4 ± 6,2	1,07

фармакологии им. В. В. Закусова разработана лекарственная форма (ЛФ) ГСБ-106 для перорального применения.

Цель настоящей работы — изучение антидепрессивного эффекта ЛФ ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания по Порсолту при пероральном введении беспородным мышам.

Экспериментальная фармакологическая часть

Эксперименты выполнены на 60 белых беспородных мышках-самцах массой 18–20 г, полученных из Центрального питомника лабораторных животных “Столбовая” (Московская обл.). Животных содержали в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Исследование проведено в соответствии с Приказом МЗ и СР РФ от 23.08.2010 № 708н “Об утверждении правил лабораторной практики”.

Антидепрессивную активность ЛФ ГСБ-106 у мышей оценивали в тесте вынужденного плавания по Порсолту [7, 10]. Тесты выполнены на установке, представляющей собой сосуды цилиндрической формы. Сосуд заполняли на 65 % водой (22–25 °С). Предварительно, за 24 ч до тестирования, каждое животное помещали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животных помещали в сосуд с водой и за 5 мин теста оценивали время пассивного плавания (иммобилизация) в воде. Уменьшение длительности пассивного плавания мышей расценивали как свидетельство антидепрессивной активности.

ЛФ ГСБ-106 суспензировали в 1 % растворе крахмала и вводили мышам перорально в дозах 0,05; 0,1 и 1 мг/кг в течение 14 дней, последнее введение было за 30 мин до тестирования. Контрольные животные получали в том же режиме наполнитель композиции (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, сополимер полиэтиленгликоля-поливинилового спирта, магния стеарат) без действующего вещества ГСБ-106, суспензированный в 1 % растворе крахмала. В качестве препарата сравнения использовали классический трициклический антидепрессант amitriptilin, который вводили мышам перорально в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней. Контрольным животным вводили дистиллированную воду.

Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка, межгрупповые различия оценивали с помощью непарного t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представляли в форме средних и стандартных ошибок среднего.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у контрольных мышей, получавших наполнитель ЛФ, в условиях теста Порсолта после периода активности возникала иммобилизация, время которой составило (278,1 ± 11,1) с. Хроническое 14-дневное введение ЛФ ГСБ-106 в дозах 0,05 и 0,1 мг/кг корректировало поведение животных в тесте вынужденного плавания, статистически значимо уменьшая время иммобилизации по сравнению с контрольной группой в 1,17 ($p \leq 0,01$) и 1,15 ($p \leq 0,05$) раз

Антидепрессивный эффект ГСБ-106 при разной кратности введения в тесте вынужденного плавания по Порсолту (беспородные мышья-самцы) [9]

Доза в/б введения ГСБ-106, мг/кг, 1 раз в сутки	Продолжительность введения, дни	Время иммобилизации, с	Снижение времени иммобилизации по сравнению с контролем (во сколько раз)
Контроль (физиологический раствор)	1	255,6 ± 25,1	
ГСБ-106, 0,1 мг/кг	1	206,3 ± 33,3	1,24
ГСБ-106, 1 мг/кг	1	204,8 ± 26,7	1,25
Контроль (физиологический раствор)	5	278,4 ± 12,0	
ГСБ-106, 0,1 мг/кг	5	231,4 ± 11,2*	1,20
Контроль (физиологический раствор)	4	271,7 ± 13,4	
ГСБ-106, 1 мг/кг	4	205,8 ± 11,0*	1,32

соответственно. На уровне тенденции наблюдалось уменьшение времени иммобилизации ($p = 0,08$) при введении ЛФ ГСБ-106 в дозе 1 мг/кг (табл. 1). Водный раствор амитриптилина в дозе 10 мг/кг в тех же условиях снижал время иммобилизации в 1,22 ($p \leq 0,01$) раза по сравнению с контрольной группой, получавшей воду, что соответствует литературным данным [11].

Ранее установлено, что субстанция ГСБ-106 проявляет антидепрессивное действие в тесте вынужденного плавания по Порсолту у мышей линии Balb/C в дозах 0,1 и 1 мг/кг при однократном в/б введении, снижая время иммобилизации в 1,24 и 1,26 раза соответственно по сравнению с контролем (табл. 2). У беспородных мышей эффект ГСБ-106 в данном тесте выявлялся при 4- и 5-дневном в/б введении. В этих условиях ГСБ-106 снижал время иммобилизации в 1,20 и 1,32 раза по сравнению с контролем (табл. 3).

Таким образом антидепрессивная активность ГСБ-106, выявленная ранее при в/б введении в дозах 0,1 – 1 мг/кг, сохранялась у дипептида в ЛФ при пероральном введении. При этом ГСБ-106 в ЛФ активен в более низких дозах, чем в форме фармацевтической субстанции, и не отличался по выраженности эффекта от “золотого стандарта” антидепрессантов – амитриптилина – в его наиболее эффективной дозе.

Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанная ЛФ ГСБ-106 является перспективной для создания антидепрессанта нового класса с BDNF-подобным механизмом действия.

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”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Y. Dwivedi, *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **21**(5), 433 – 449 (2013).
2. C. Jiang, R. Salton, *Transl Neurosci.*, **4**(1), 46 – 58 (2013).
3. M. Polyakova, K. Stuke, K. Schuemberg, et al., *J. Affect Disord.*, **174**, 432 – 440 (2015).
4. L. Deutschenbaur, J. Beck, A. Kiyhankhadiv, et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **64**, 325 – 333 (2016).
5. С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, Патент РФ № 2410392 (2011).
6. Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, С. В. Помогайбо и др., *Биоорганич. химия*, **38**(3), 280 – 290 (2012).
7. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., *Acta Natur.*, **5**(4), 116 – 120 (2013).
8. Т. А. Гудашева, И. О. Логвинов, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *Докл. Академии наук*, **451**(5), 577 – 580 (2013).
9. Т. А. Гудашева, И. О. Логвинов, П. Ю. Поварнина и др., *Докл. Академии наук*, **460**(3), 346 – 348 (2015).
10. J. J. Buccafusco, *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd ed., CRC Press, Florida (2009).
11. V. Castagné, R. D. Porsolt, P. Moser, *Eur. J. Pharmacol.*, **616**(1 – 3), 128 – 133 (2009).

Поступила 16.06.17

ANTIDEPRESSANT EFFECT OF DIPEPTIDE MIMETIC OF BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (GSB-106) REPRODUCED IN MEDICINAL DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION

A. V. Talleroва, P. Yu. Povarina, E. V. Blynskaya, V. V. Bueva, K. V. Alekseev, T. A. Gudashева, and S. B. Seredenin

Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

At present, a large body of data has been accumulated evidencing the central role of the brain derived neurotrophic factor (BDNF) deficiency in pathogenesis of depression. An original dimeric dipeptide mimetic of BDNF, hexamethylenediamide bis(N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) with laboratory code GSB-106, has been created at the Zakusov Institute of Pharmacology. Previously, antidepressant properties of GSB-106 in doses of 0.1 – 1 mg/kg i.p. were established in the forced swim test in mice. The dosage form of GSB-106 for oral administration has been developed. The present work was aimed to study the antidepressant activity of the new dosage form in the forced swim test in mice. It is established that the drug produces an antidepressant effect when administered over 14 days at doses of 0.05, 0.1, and 1.0 mg/kg.

Keywords: BDNF; low-molecular mimetic; GSB-106; antidepressant activity; dosage form.