

НООТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГСБ-106

П.Ю. Поварнина

к.б.н.,

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (Москва)

E-mail: povarnina@gmail.com

Д.М. Никифоров

к.б.н.,

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (Москва)

С.О. Котельникова

к.б.н.,

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (Москва)

В.А. Крайнева

к.б.н.,

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (Москва)

Т.А. Гудашева

д.б.н., профессор,

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (Москва)

С.Б. Середенин

д.м.н., профессор,

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (Москва)

Известно, что депрессия часто сопровождается когнитивными нарушениями. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова разрабатывается потенциальный антидепрессант на основе дипептидного миметика 4-й петли BDNF ГСБ-106, бис (N-моносукцинил-L-серил-L-лизина). Цель работы - исследование ноотропной активности ГСБ-106. Изучено влияние дипептида ГСБ-106 при субхроническом внутрибрюшинном (в/б) введении беспородным крысам-самцам на память с использованием тестов распознавания нового объекта и условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) с амнезией, вызванной максимальным электрошоком (МЭШ). ГСБ-106 вводили в дозе 0,1 мг/кг в/б в течение 14 дней до теста распознавания нового объекта и в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг в/б в течение 5 дней до обучения УРПИ. Установлено, что ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг улучшает рабочую память в тесте распознавания нового объекта, увеличивая относительное время исследования незнакомого объекта, а также в дозе 1,0 мг/кг проявляет выраженную антиамнестическую активность с терапевтическим эффектом около 60% в тесте УРПИ с амнезией, вызванной МЭШ. Таким образом, дипептидный миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106 обладает ноотропной активностью.

Ключевые слова: дипептидный миметик, BDNF, ГСБ-106, ноотропная активность, условный рефлекс пассивного избегания, тест распознавания нового объекта.

Для цитирования: Поварнина П.Ю., Никифоров Д.М., Котельникова С.О., Крайнева В.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Ноотропная активность дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020; 23(1): 16–22. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-01-03>

Мозговой нейротрофический фактор (brain derived neurotrophic factor, BDNF), опосредующий свое влияние через TrkB рецептор, регулирует важнейшие физиологические функции. Нарушения в системе BDNF играют ключевую роль в патогенезе ряда неврологических и психических заболеваний [1, 2]. Большой объем экспериментальных и клинических данных подтверждает значение BDNF в патофизиологии депрессии [3].

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова разрабатывается потенциальный антидепрессант на

основе дипептидного миметика 4-й петли BDNF ГСБ-106, бис (N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [4]. Методом Вестерн-блот анализа показано, что ГСБ-106 активирует TrkB рецептор и сигнальные пути – PI3K/AKT и MAPK/ERK [5]. Антидепрессивная активность ГСБ-106 зарегистрирована в ряде тестов на грызунах, включая модель депрессии, вызванной социальным стрессом, при внутрибрюшинном (в/б) и пероральном введении [6–8]. Препарат стимулирует гиппокампальный нейрогенез и синаптогенез [9, 10]. В опытах *in*

in vitro и *in vivo* выявлена нейропротекторная активность ГСБ-106 [5, 11]. Подобно BDNF, ГСБ-106 проявляет анальгетические свойства [12].

В клинических исследованиях показано, что депрессия часто сопровождается когнитивными расстройствами, такими как снижение способности к концентрации внимания и обучению, дефицит кратковременной и рабочей памяти, затруднение обработки слуховой и визуальной информации и др. [13]. Согласно МКБ-10, снижение способности к концентрации внимания является одним из диагностических критериев депрессии. Вместе с тем физиологические исследования демонстрируют, что BDNF за счет стимуляции синаптической пластичности вовлечен в процессы памяти [14, 15].

Цель работы – изучение влияния ГСБ-106 на когнитивные функции с использованием тестов распознавания нового объекта и условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) с амнезией, вызванной максимальным электрошоком (МЭШ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис (N-моно-сукцинил-L-серил-L-лизина) синтезирован в отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии им. В.В. Закусова как описано ранее [4].

Эксперименты проведены на 60 нелинейных крысах-самцах с массой тела 220–260 г на момент начала эксперимента, полученных из Центрального питомника лабораторных животных «Столбовая» (Московская обл.). Животные содержались в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. В работе соблюдали требования, сформулированные в Приказе Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и в Решении Совета ЕЭК № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического Союза в сфере обращения лекарственных средств». Все манипуляции с животными одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Тест распознавания нового объекта [16]. Тест основан на естественном стремлении грызунов исследовать новые объекты [16]. Он широко используется для оценки рабочей памяти у крыс, которая определяется, как способность сохранять

информацию и оперировать этой информацией в течение короткого периода времени [17].

Крыс ($n = 20$) случайным образом разделили на две группы по 10 животных. Одна группа крыс получала ГСБ-106 в течение 14 дней в дозе 0,1 мг/кг (в/б), второй группе в том же режиме вводили дистиллированную воду. Доза ГСБ-106 была выбрана как наиболее активная по результатам предварительных экспериментов [4]. Через сутки после последнего введения веществ проводили тестирование, состоящее из фазы ознакомления и тестовой фазы. Перед началом эксперимента крысу на 5 мин для адаптации помещали в клетку Т4 с опилками, идентичную ее домашней клетке. В фазу ознакомления в два ближайших угла клетки помещали два одинаковых незнакомых для крысы объекта (герметично закрытые жестяные банки с жидкостью, объемом 0,33 л, оранжевого цвета). В течение 4 мин регистрировали время исследования крысой каждого объекта. Затем объекты убирала. Перерыв между фазой ознакомления и тестом – 4 мин. При проведении теста в те же углы клетки помещали новую пару объектов, в которой один объект был идентичен объектам, предъявлявшимся в фазе ознакомления, а другой – незнакомым (стеклянная банка с жидкостью, герметично закрытая металлической крышкой, объемом 0,33 л, зеленого цвета). В течение 4 мин регистрировали время исследования знакомого и нового объектов. Позиции знакомого и нового объектов (правый и левый угол) меняли от животного к животному. Перед каждым тестом объекты протирали спиртом для уничтожения меток, оставленных предыдущим животным. Исследование считали обнушением, когда нос животного находился на расстоянии не более 2 см от объекта. Схема эксперимента представлена на рис. 1.

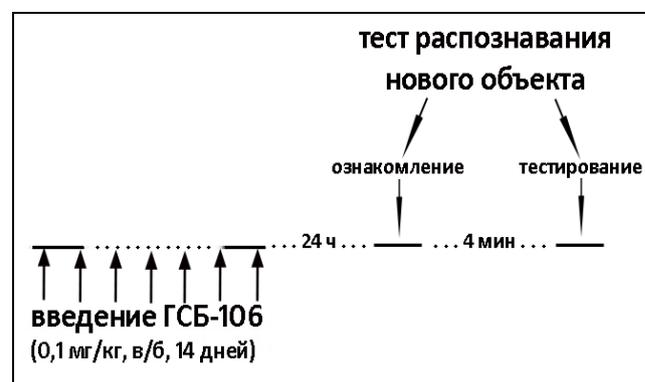


Рис. 1. Схема эксперимента по изучению ноотропных свойств ГСБ-106 в тесте распознавания нового объекта

Для оценки рабочей памяти крыс использовали коэффициент дискриминации (КД), который рассчитывали как разницу между временами исследования нового и знакомого объектов по отношению к суммарному времени исследования объектов в тестовую фазу по формуле

$$КД = \frac{a - б}{a + б},$$

где *a* – время исследования нового объекта во время теста, *c*; *б* – время исследования знакомого объекта во время теста, *c* [18].

Этот коэффициент считается наиболее адекватным для оценки рабочей памяти крыс в данном тесте [18].

Тест УРПИ с амнезией, вызванной МЭШ.

Тест УРПИ основан на врожденном норковом рефлексе грызунов – стремлении к ограниченному затемненному пространству. Он широко используется для оценки ноотропной активности соединений [19]. Крыс (*n* = 40) случайным образом разделили на четыре группы по 10 животных в каждой. Животным двух опытных групп в/б вводили ГСБ-106 в дозе 0,1 или 1,0 мг/кг, ежедневно в течение 5 дней. Дозы дипептида были выбраны как наиболее активные на основании предварительных экспериментов [14]. Двум контрольным группам крыс (активный и пассивный контроль) вводили в том же режиме дистиллированную воду. Через 25 мин после последнего пятого введения соединения или

воды животных обучали УРПИ, а через сутки проводили тест на воспроизведение рефлекса.

Выработку УРПИ у крыс проводили на приборе Passive avoidance фирмы «Lafayette Instrument Co» (США) как описано [20]. Крысу сажали на ярко освещенную платформу хвостом к квадратному отверстию, ведущему в камеру с электродным полом. Вследствие норкового рефлекса крыса переходила в темный отсек камеры. Регистрировали латентный период первого захода в затемненное отделение. Когда крыса оказывалась в затемненном отделении, отверстие закрывали и наносили животному неизбегаемое электрошоковое раздражение через пол (сила тока 0,45 мА, длительность каждого импульса составляет 1 с, интервал между последовательными импульсами – 2 с, 10 ударов). Экспериментальную амнезию формировали, как описано [19]. Животных после обучения УРПИ извлекали из установки и через корниальные электроды путем наложения их на глаза незамедлительно проводили электроток (80–90 мА, 250 В, продолжительностью 0,1 с). Крысы из группы пассивного контроля не получали МЭШ. Тест на воспроизведение УРПИ проводили через 24 ч после обучения с регистрацией в течение 3 мин латентного периода первого захода крысы в темную экспериментальную камеру и количества животных, не зашедших в темный отсек камеры, в процентах.

Схема эксперимента представлена на рис. 2.

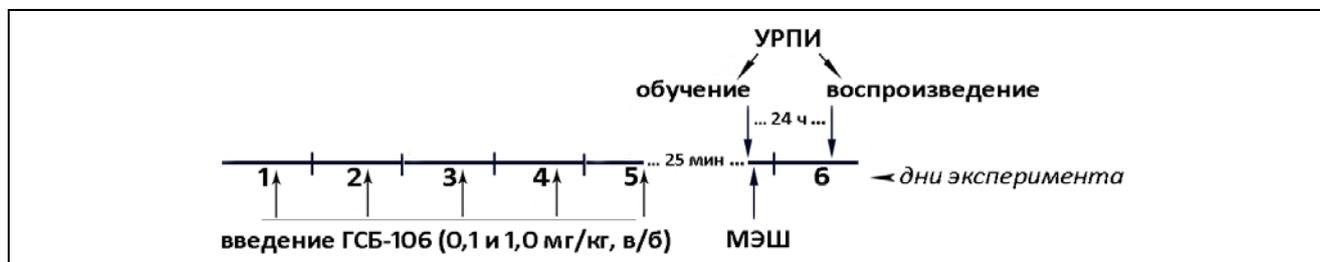


Рис. 2. Схема эксперимента по изучению антиамнестических свойств ГСБ-106 в тесте УРПИ у крыс с амнезией, вызванной МЭШ

Статистическая обработка. Межгрупповые различия оценивали с помощью *U*-теста Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05. Данные представляли в форме средних и стандартных ошибок среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ноотропная активность ГСБ-106 в тесте распознавания нового объекта. В фазу ознакомления и в тестовую фазу общее время исследования объектов в группах контрольных и получав-

ших ГСБ-106 (0,1 мг/кг, в/б, 14 дней) крыс не отличалось (соответственно в среднем по группам 23,9 и 21,7 с в фазу ознакомления; 24,8 и 20,5 с в тестовую фазу). В тестовую фазу животные в обеих группах значительно больше времени исследовали новый объект, чем знакомый (в среднем соответственно 34,1 и 9,4 с для контрольной группы; 37,2 и 3,8 с для группы, получавшей ГСБ-106). Дипептид ГСБ-106 статистически значимо, примерно в 1,5 раза, увеличивал коэффициент дискриминации (в среднем он составлял в контроль-

ной группе 55,0; в группе с ГСБ-106 – 80,8 единиц) (рис. 3). Таким образом, дипептид ГСБ-106 улучшал рабочую память крыс в тесте распознавания нового объекта.

Ноотропная активность ГСБ-106 в тесте УРПИ. Во всех четырех группах крыс при обучении УРПИ (до МЭШ) латентное время захода в темную камеру не превышало 30,0 с и в среднем составляло 15,8 с. Этот факт свидетельствует об отсутствии у животных нарушения норкового рефлекса. При воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения, животные пассивного контроля (без МЭШ) проводили в светлой камере большую часть времени – 169 с из максимальных 180 с, при этом 90% крыс обучились рефлексу, то есть не заходили в темную камеру с электрическим полом. В группе крыс контроля с МЭШ (активный контроль) латентное время захода в темную камеру при воспроизведении было значительно меньше (в 2,8 раза, $p < 0,05$), и только 30% животных не зашли в темную камеру (рис. 4 и 5). ГСБ-106, введенный субхронически в/б до обучения в дозе 1,0 мг/кг, оказывал выраженный антиамнестический эффект, характеризующийся статистически значимым увеличением латентного периода захода в темную камеру и увеличением количества животных, не зашедших в темную камеру до 70% (рис. 3 и 4). ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг не оказывал статистически значимого эффекта.

Таким образом, ГСБ-106 проявлял ноотропную активность, значимо противодействуя вызванной МЭШ амнезии у крыс в тесте УРПИ.

В литературе имеется большое количество данных, подтверждающих вовлеченность BDNF в процессы памяти [14]. BDNF необходим для формирования [15], консолидации и реконсолидации [21], хранения [22] и угашения [23] памяти. Нейротрофин играет решающую роль в процессах памяти за счет регуляции потенциал-зависимых и лиганд-зависимых ионных каналов, а также стимуляции продукции синаптических белков на транскрипционном и трансляционном уровнях в коре, гиппокампе и миндалине [14]. В нашем исследовании миметик BDNF ГСБ-106 при субхроническом введении не влиял на обучение УРПИ – латентный период захода в темную камеру после обучения у животных, получавших ГСБ-106, не отличался от контроля. При этом дипептид способствовал статистически значимому улучшению воспроизведения УРПИ после амнестического воздействия МЭШ. Показано, что BDNF (при вве-

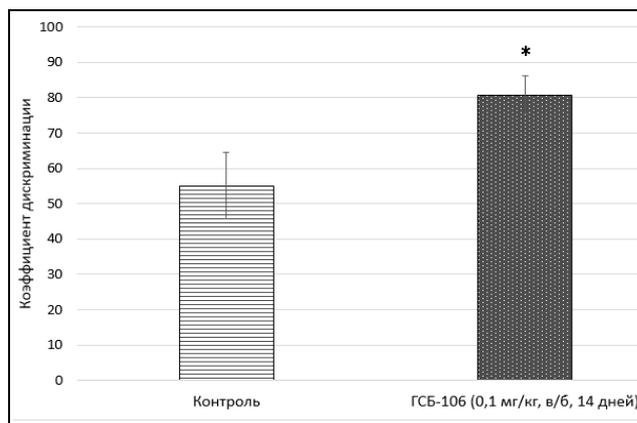


Рис. 3. ГСБ-106 (0,1 мг/кг, в/б, 14 дней) улучшает рабочую память крыс в тесте распознавания нового объекта; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (*U*-тест Манна-Уитни)

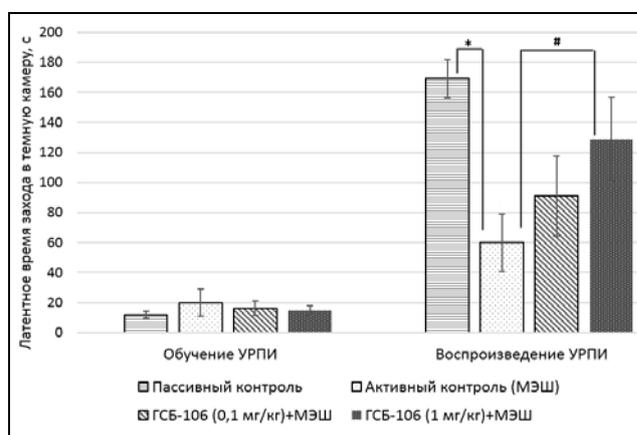


Рис. 4. Влияние ГСБ-106 (1 мг/кг, в/б, 5 дней) на латентное время захода в темную камеру у крыс при воспроизведении УРПИ после воздействия МЭШ; * – $p < 0,05$ по сравнению с пассивным контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с активным контролем (*U*-тест Манна-Уитни)

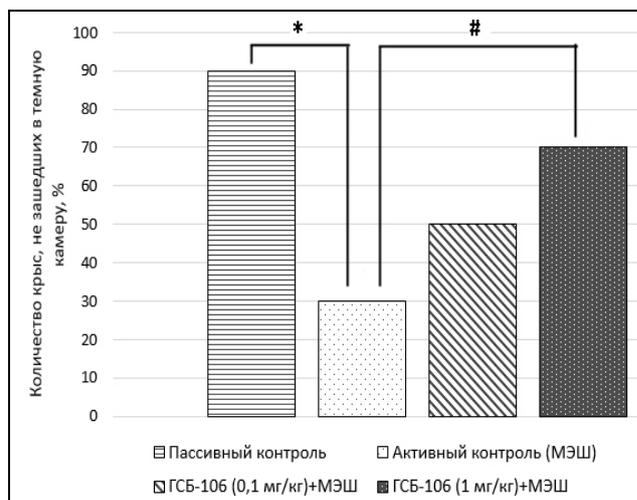


Рис. 5. Влияние ГСБ-106 (1 мг/кг, в/б, 5 дней) на число обучившихся крыс при воспроизведении УРПИ после воздействия МЭШ; * – $p < 0,05$ по сравнению с пассивным контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с активным контролем (точный критерий Фишера)

дении внутри мозга) противодействует нарушению процессов консолидации и реконсолидации памяти у крыс, вызванному введением ингибиторов синтеза белков и мРНК [24]. Положительное влияние на консолидацию памяти было показано и для низкомолекулярного миметика BDNF 7,8 – дигидроксифлавона в тесте распознавания объектов при введении как сразу, так и через 3 ч после фазы ознакомления [25]. Исходя из этих данных можно предположить, что ГСБ-106 в условиях электрошоковой амнезии в тесте УРПИ способствовал улучшению консолидации памяти. В тесте распознавания объектов эффект дипептида не связан с влиянием на консолидацию, поскольку в исследовании временной промежуток между фазой ознакомления и тестовой фазой составлял всего 4 мин. В данном случае можно предположить стимулирующее влияние ГСБ-106 на формирование кратковременной памяти, не связанной с синтезом белков *de novo*.

Таким образом, ГСБ-106, по-видимому, улучшает формирование как кратковременной, так и долговременной памяти.

ВЫВОДЫ

Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 в дозе 1 мг/кг при системном субхроническом (5 дней) введении крысам проявляет выраженную антиамнестическую активность в тесте УРПИ в условиях амнезии, вызванной МЭШ, а при введении в течение 14 дней в дозе 0,1 мг/кг улучшает рабочую память в тесте распознавания нового объекта.

Работа выполнена в рамках гос. задания на 2019-2021 гг. по темам № 0521-2019-0003 «Изыскание фармакологических способов избирательной активации путей трансдукции сигнала тирозинкиназных нейротрофиновых рецепторов как основы для создания лекарственных средств, свободных от побочных эффектов нативных нейротрофинов» и № 0521-2019-0002 «Разработка новых средств и методов фармакотерапии тревожных расстройств и депрессивных состояний».

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagahara A.H., Tuszyński M.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(3):209–219.
2. Tejada G.S., Díaz-Guerra M. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies. *Int J Mol Sci.* 2017; 8(2):1–24.
3. Björkholm C., Monteggia L.M. BDNF – A key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016; 102:72–79.
4. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., Логвинов И.О., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора. *Биоорганическая химия.* 2012; 38(3): 280–290.
5. 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; 451(5):577–580.
6. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Гарибова Т.Л., Молодавкин Г.М., Литвинова С.А., Елизарова О.А., Посева В.И. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106. *Acta Naturae.* 2013; 4(19):116–120.
7. 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; 10(3):88–92.
8. Gudasheva T.A., Povarnina P., Tallero A.V., Seredenin S.B. Antidepressant-like activity of dimeric dipeptide mimetics of different BDNF hairpin loops is determined by the activation pattern of TrkB receptor signaling pathways. *Int. J. Pharma Sci & Sci Res.* 2018; 4(7):62–67.
9. 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; 162(10):448–451.
10. 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; 481(6):691–693.
11. Gudasheva T.A., Povarnina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rat. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10:3545–3553.
12. Гудашева Т.А., Константинопольский М.А., Тарасюк А.В., Колик Л.Г., Середенин С.Б. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора обладает анальгетической активностью. Доклады академии наук. 2019; 485(3):366–369.
13. Lam R.W., Kennedy S.H., McIntyre R.S., Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can. J. Psychiatry.* 2014; 59(12):649–654.
14. Bekinschtein P., Cammarota M., Medina J.H. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology.* 2014; 76:677–683.
15. Ma L., Wang D.D., Zhang T.Y., Yu H., Wang Y., Huang S.H., Lee F.S., Chen Z.Y. Region-specific involvement of BDNF secretion and synthesis in conditioned taste aversion memory formation. *J. Neurosci.* 2011; 31(6):2079–2090.
16. Ennaceur A., Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988; 31(1):47–59.
17. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14(7):317–324.

18. Beldjoud H., Barsegyan A., Roozendaal B. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala enhances object recognition memory and induces chromatin remodeling in the insular cortex. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9:108.
19. Воронина Т.А. Экспериментальная фармакология ноотропов. М.: Медицина, 1989. С. 91–98.
20. Ader R., Weijnen J. A. W. M., Moleman P. Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychon. Sci.* 1972; 26:125–128.
21. Wang Y., Zhang T.Y., Xin J., Li T., Yu H., Li N., Chen Z.Y. Differential involvement of brain-derived neurotrophic factor in reconsolidation and consolidation of conditioned taste aversion memory. *PLoS One.* 2012; 7(11):1–11.
22. Bekinschtein P., Cammarota M., Katche C., Slipczuk L., Rossato J.I., Goldin A, Izquierdo I., Medina J.H. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(7): 2711–2716.
23. Rosas-Vidal L.E., Do-Monte F.H., Sotres-Bayon F., Quirk G.J. Hippocampal–prefrontal BDNF and memory for fear extinction. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39(9): 2161–2169.
24. Radiske A., Rossato J.I., Gonzalez M.C., Köhler C.A., Bevilaqua L.R., Cammarota M. BDNF controls object recognition memory reconsolidation. *Neurobiol Learn Mem.* 2017; 142:79–84.
25. Bollen E., Vanmierlo T., Akkerman S., Wouters C., Steinbusch H.M.W., Prickaerts J. 7,8-Dihydroxyflavone improves memory consolidation processes in rats and mice. *Behav Brain Res.* 2013; 257: 8–12.

Поступила после доработки 16 декабря 2019 г.

NOOTROPICACTIVITY OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR DIPEPTIDE MIMETIC GSB-106

© Authors, 2020

P.Yu. Povarnina

Ph.D. (Biol.),

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology (Moscow)

E-mail: povarnina@gmail.com

D.M. Nikiforov

Ph.D. (Biol.),

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology (Moscow)

S.O. Kotelnikova

Ph.D. (Biol.),

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology (Moscow)

V.A. Kraineva

Ph.D. (Biol.),

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology (Moscow)

T.A. Guydasheva

Dr.Sc. (Biol.), Professor,

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology (Moscow)

S.B. Seredenin

Dr.Sc. (Med.), Professor,

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology (Moscow)

A potential antidepressant based on the BDNF loop 4 dipeptide mimetic GSB-106, bis-(N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) hexamethylenediamide, is developing at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. It is well known that depression is often accompanied by cognitive impairment. The aim of this investigation was to study the nootropic activity of GSB-106. The effect of GSB-106 dipeptide on memory was studied upon subchronic intraperitoneal (ip) administration to unbred male rats using novel object recognition test and passive avoidance reflex amnesia caused by maximum electroshock (MES). GSB-106 was administered at a dose of 0.1 mg/kg (ip) for 14 days before the object recognition test and at doses of 0.1 and 1.0 mg/kg (ip) for 5 days before passive avoidance reaction training. It was found that GSB-106 at a dose of 0.1 mg / kg improves working memory in the novel object recognition test, increasing the relative time of investigation of an unfamiliar object, and at a dose of 1.0 mg / kg shows a pronounced anti-amnesic activity with a therapeutic effect of about 60% in the passive avoidance reaction test with amnesia caused by MES.

Thus, the dipeptide mimetic of the BDNF loop 4 GSB-106 exhibits nootropic activity.

Key words: dipeptide mimetic, BDNF, GSB-106, nootropic activity, passive avoidance test, novel object recognition test.

For citation: Povarnina P.Yu., Nikifiriv D.M., Kotelnikova S.O., Kraineva V.A., Guydasheva T.A., Seredenin S.B. Nootropic activity of brain-derived neurotrophic factor dipeptide mimetic GSB-106. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020; 23(1): 16–22. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-01-03>

REFERENCES

1. Nagahara A.H., Tuszynski M.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(3):209–219.

2. Tejada G.S., Díaz-Guerra M. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies. *Int J Mol Sci.* 2017; 8(2):1–24.
3. Björkholm C., Monteggia L.M. BDNF – A key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016; 102:72–79.
4. Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Pomogajbo S.V., Logvinov I.O., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. Dizajn i sintez dipeptidnyh mimetikov mozgovogo nejtrotroficheskogo faktora. *Bioorganicheskaya himiya.* 2012; 38(3): 280–290.
5. Gudasheva T.A., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Dipeptidnyj mimetik 4-j petli mozgovogo nejtrotroficheskogo faktora GSB-106 aktiviruet TrkB, Erk, Akt i sposobstvuet vyzhivaemosti nejtironov in vitro. *Doklady akademii nauk.* 2013; 451(5):577–580.
6. Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A., Garibova T.L., Molodavkin G.M., Litvinova S.A., Elizarova O.A., Poseva V.I. Antidepressivnyj effekt original'nogo nizkomolekulyarnogo mimetika BDNF, dimernogo dipeptida GSB-106. *Acta Naturae.* 2013; 4(19):116–120.
7. Povarnina P.Yu., Garibova T.L., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dipeptidnyj mimetik mozgovogo nejtrotroficheskogo faktora obladaet svojstvami antidepressanta pri peroral'nom vvedenii. *Acta Naturae.* 2018; 10(3):88–92.
8. Gudasheva T.A., Povarnina P., Tallerova A.V., Seredenin S.B. Antidepressant-like activity of dimeric dipeptide mimetics of different BDNF hairpin loops is determined by the activation pattern of TrkB receptor signaling pathways. *Int. J. Pharma Sci & Sci Res.* 2018; 4(7):62–67.
9. Gudasheva T.A., Povarnina P.Yu., Seredenin S.B. Dipeptidnyj mimetik mozgovogo nejtrotroficheskogo faktora predotvrashchaet narushenie nejrogeneza u stressirovannyh myshej. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2016; 162(10):448–451.
10. Gudasheva T.A., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. Dipeptidnyj mimetik BDNF GSB-106 s antidepressivnoj aktivnost'yu stimuliruet sinaptogenez. *Doklady akademii nauk.* 2018; 481(6):691–693.
11. Gudasheva T.A., Povarnina P., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredenin S.B. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rat. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10:3545–353.
12. Gudasheva T.A., Konstantinopol'skij M.A., Tarasyuk A.V., Kolik L.G., Seredenin S.B. Dipeptidnyj mimetik 4-j petli mozgovogo nejtrotroficheskogo faktora obladaet anal'geticheskoj aktivnost'yu. *Doklady akademii nauk.* 2019; 485(3):366–369.
13. Lam R.W., Kennedy S.H., McIntyre R.S., Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can. J. Psychiatry.* 2014; 59(12):649–654.
14. Bekinshtein P., Cammarota M., Medina J.H. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology.* 2014; 76:677–683.
15. Ma L., Wang D.D., Zhang T.Y., Yu H., Wang Y., Huang S.H., Lee F.S., Chen Z.Y. Region-specific involvement of BDNF secretion and synthesis in conditioned taste aversion memory formation. *J. Neurosci.* 2011; 31(6):2079–2090.
16. Ennaceur A., Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988; 31(1):47–59.
17. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14(7):317–324.
18. Beldjoud H., Barsegyan A., Roozendaal B. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala enhances object recognition memory and induces chromatin remodeling in the insular cortex. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9:108.
19. Voronina T.A. *Eksperimental'naya farmakologiya nootropov.* M.: Medicina, 1989. S. 91–98.
20. Ader R., Weijnen J. A. W. M., Moleman P. Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychon. Sci.* 1972; 26:125–128.
21. Wang Y., Zhang T.Y., Xin J., Li T., Yu H., Li N., Chen Z.Y. Differential involvement of brain-derived neurotrophic factor in reconsolidation and consolidation of conditioned taste aversion memory. *PLoS One.* 2012; 7(11):1–11.
22. Bekinshtein P., Cammarota M., Kathe C., Slipczuk L., Rossato J.I., Goldin A, Izquierdo I., Medina J.H. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(7): 2711–2716.
23. Rosas-Vidal L.E., Do-Monte F.H., Sotres-Bayon F., Quirk G.J. Hippocampal–prefrontal BDNF and memory for fear extinction. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39(9): 2161–2169.
24. Radiske A., Rossato J.I., Gonzalez M.C., Köhler C.A., Bevilacqua L.R., Cammarota M. BDNF controls object recognition memory reconsolidation. *Neurobiol Learn Mem.* 2017; 142:79–84.
25. Bollen E., Vanmierlo T., Akkerman S., Wouters C., Steinbusch H.M.W., Prickaerts J. 7,8-Dihydroxyflavone improves memory consolidation processes in rats and mice. *Behav Brain Res.* 2013; 257: 8–12.