

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-3-7

АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИМЕРНОГО ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА BDNF ГСБ-106 ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НА МОДЕЛИ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА У МЫШЕЙ

П. Ю. Поварнина, А. В. Таллерова, А. Г. Межлумян, С. В. Круглов,
Т. А. Антипова, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин¹

Изучено влияние низкомолекулярного миметика BDNF — соединения ГСБ-106 в таблетированной лекарственной форме на агедонию в тесте предпочтения раствора сахара и синаптогенез в гиппокампе (Вестерн-блот анализ) при однократном введении внутрь мышам линии C57Bl/6, находящимся в депрессивно-подобном состоянии, вызванном социальным стрессом, в сравнении с трициклическим антидепрессантом амитриптилином. У стрессированных мышей наблюдали статистически достоверное снижение предпочтения раствора сахара в среднем на 5 % ($p = 0,04$), а также уменьшение содержания синаптофизина в ткани гиппокампа на 27 % ($p = 0,01$), по сравнению с интактными мышами. ГСБ-106, как и амитриптилин, полностью восстанавливал предпочтение мышами раствора сахара и вызывал тенденцию ($p = 0,08$) к восстановлению содержания синаптофизина в гиппокампе. Таким образом, дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 при однократном пероральном введении мышам на фоне хронического социального стресса оказывал антиагедонический эффект и улучшал нарушенную пластичность мозга.

Ключевые слова: BDNF; депрессия; дипептидный миметик ГСБ-106; агедония; синаптогенез; синаптофизин.

ВВЕДЕНИЕ

Принято считать, что депрессия является фактором, ускоряющим социальную дезадаптацию. Современные антидепрессанты требуют длительного применения для достижения терапевтического ответа, при этом их эффективность не превышает 60 % [8]. В связи с этим создание новых по механизму действия антидепрессантов рассматривается в качестве одной из актуальных проблем фармакологии.

Установлено, что патогенез депрессии сопряжен с нарушением нейропластичности в гиппокампе и префронтальной коре, обусловленным дефицитом мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor — BDNF) [17]. Клинические данные свидетельствуют о том, что при депрессии содержание BDNF в плазме крови снижается, причем у жертв суицида обнаруживают уменьшенное количество BDNF в префронтальной коре и гиппокампе [13]. Между тем применение антидепрессантов нормализует содержание BDNF в крови, что коррелирует с эффективностью лечения этими препаратами [14]. При центральном введении выявлен антидепрессивный эффект BDNF на различных моделях депрессии у грызунов [15]. Известен миметик BDNF 7,8-дигидроксифлавонол,

агонист рецепторов BDNF TrkB, у которого обнаружена антидепрессивная активность в эксперименте [18].

После обнаружения антидепрессивных свойств кетамина стали активно создавать новые соединения глутаматергического механизма действия с попытками исключить возникновение зависимости и развитие других побочных эффектов. К настоящему времени одно из них, модулятор NMDA-рецепторов рапастинел, находится на третьей фазе клинических исследований [12]. Важно, что антидепрессивный эффект кетамина и других глутаматергических препаратов опосредован активацией BDNF-TrkB-Akt-mTORC1-сигнального каскада, который приводит к усилению синаптогенеза [7]. Фармакологическим подтверждением этого заключения являются данные о том, что при ингибировании mTOR антидепрессивные эффекты кетамина не проявляются [7].

Перечисленные сведения свидетельствуют о целесообразности использования системы BDNF-TrkB рецептора в качестве мишени фармакологического действия при поиске новых антидепрессантов.

В НИИ фармакологии имени 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) [4]. Установлено, что ГСБ-106 активировал рецепторы BDNF-TrkB и их основные пострецепторные сигнальные пути: MAPK/ERK и PI3K/AKT [1]. ГСБ-106 обладает анти-

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

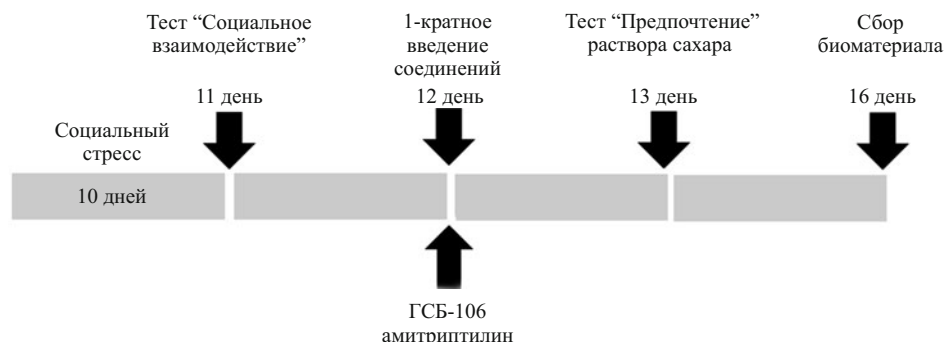


Рис. 1. Схема эксперимента.

депрессивной активностью в ряде тестов на грызунах при внутрибрюшинном (0,1 – 1 мг/кг) и пероральном (0,5 – 5 мг/кг) введении [5, 6]. Также было показано, что ГСБ-106 стимулирует нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе мышей [2, 3].

С целью создания на основе ГСБ-106 лекарственно-го препарата в опытно-технологическом отделе НИИ фармакологии имени В. В. Закусова разработана таблетированная лекарственная форма ГСБ-106 для перорального применения (Заявка на патент РФ 2018107362 от 28.02.2018). Исследования с использованием теста вынужденного плавания у мышей показали, что ГСБ-106 в этой лекарственной форме активен в дозах 0,01 – 5 мг/кг и по выраженности эффекта (снижение времени иммобильности) превосходит “золотой стандарт” антидепрессантов — амитриптилин [5].

Задачей настоящего исследования явилось изучение антидепрессивных эффектов ГСБ 106 в таблетированной лекарственной форме при однократном введении на модели депрессивно-подобного состояния у мышей, вызванного социальным стрессом в сравнении с амитриптилином, имеющим по ряду данных сродство к TrkВ рецепторам [11]. Данную модель считают одной из наиболее адекватных, поскольку она воспроизводит основные поведенческие (агедония, поведение отчаяния) и нейробиологические (ухудшение синаптической пластичности в гиппокампе и префронтальной коре) признаки депрессии [18]. По сравнению с тестом вынужденного плавания, который используется для первичного скрининга антидепрессантов, эта модель позволяет изучить влияние препаратов на отдельные проявления депрессивно-подобного состояния.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГСБ-106, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина), синтезирован в отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии имени В. В. Закусова как описано ранее [4]. Лекарственная форма ГСБ-106 произведена в опытно-технологическом отделе НИИ фармакологии имени В. В. Закусова как описано (Заявка на патент РФ 2018107362 от 28.02.2018) и содержала 1 % ГСБ-106 и 99 % наполнителя, состоящего из лактозы, микрокристаллической целлюлозы, сополимера полиэтиленгликоля — поли-

винилового спирта и стеарата магния. Амитриптилин в таблетированной лекарственной форме произведен на Московском эндокринном заводе (Россия).

Исследование выполнено на 48 мышках-самцах линии C57Bl/6 массой 18 – 20 г и беспородных мышках-самцах массой 25 – 28 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. При работе соблюдали требования, сформулированные в Приказе Минздрава России 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 были одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”.

Депрессивно-подобное состояние у мышей линии C57Bl/6 вызывали хроническим социальным стрессом, вызванным повторяющимся опытом социальных поражений в ежедневных конфронтациях между самцами. Моделирование хронического социального стресса выполняли согласно международным протоколам [18]. В качестве агрессоров использованы беспородные мыши-самцы. Мышей линии C57Bl/6 и беспородных мышей попарно помещали в экспериментальные клетки размером 28 × 14 × 10 см, разделенные пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, по одной мыши на отсек. В течение 2 сут животных содержали в условиях сенсорного контакта при отсутствии прямого физического взаимодействия. На 3 сут перегородку убирали на 10 мин, предоставляя животным возможность непосредственного контакта. В этих условиях более крупная беспородная мышь выступала в роли “агрессора”, а мышь C57Bl/6 — в роли “жертвы”. В случае чрезмерно агрессивных атак со стороны беспородной мыши (продолжающиеся укусы даже после того, как мышь-“жертва” продемонстрировала позу покорности), конфронтации прекращали до истечения 10 мин. Подобным образом у самцов-“жертв” вызывали стресс ежедневно в течение 10 дней, что, со-

гласно литературным данным, приводит к развитию депрессивноподобного состояния [10].

После предоставления 10-дневного социального стресса, на 11 день, проводили тест социального взаимодействия, на основании которого отбирали мышей, у которых развилось депрессивно-подобное поведение. Затем этих мышей случайным образом делили на 3 группы по 8 животных в каждой: стрессированные контрольные животные, получавшие 1 % раствор крахмала (группа “контроль-стресс”); стрессированные животные, получавшие ГСБ-106 (группа “стресс + ГСБ-106”); стрессированные животные, получавшие amitriptilin (группа “стресс + amitriptilin”).

Мышей рассаживали в индивидуальные клетки. На 12 день мышам опытной группы “стресс + ГСБ-106” вводили внутрь ГСБ-106 в таблетированной лекарственной форме в дозе 0,1 мг/кг (по активному веществу), суспензированный в 1 % растворе крахмала, с помощью зонда. Таким же образом мышам опытной группы “стресс + amitriptilin” вводили внутрь amitriptilin в дозе 10 мг/кг (по активному веществу). Мышам контрольной группы “стресс” вводили перорально 1 % раствор крахмала. Одновременно с началом моделирования социального стресса было сформировано еще 3 группы мышей (по 8 животных в группе), не подвергавшихся стрессу, которым на 11 день однократно перорально вводили 1 % раствор крахмала (группа “контроль без стресса”), ГСБ-106 (группа “ГСБ-106 без стресса”) или amitriptilin (группа “amitriptilin без стресса”) в 1 % растворе крахмала. Доза ГСБ-106 была выбрана на основании проведенных ранее экспериментов [5], доза amitriptilina — на основании литературных данных [16]. На 13 день проводили тест предпочтения раствора сахара, который используется для оценки агедонии. На 16 день мышей декапитировали, выделяли гиппокамп для дальнейшей оценки интенсивности синаптогенеза. Схема эксперимента представлена на рис. 1.

Для отбора мышей, у которых в результате социального стресса выработалось депрессивно-подобное поведение, проводили тест социального взаимодействия как описано [18]. Использовали инфракрасный актиметр фирмы Panlab (Испания) с программным обеспечением ActiTrack (размер поля 40,0 × 44,0 см). С одного края поля актиметра помещали камеру из прозрачного пластика с отверстиями (для индивидуальной рассадки мышей; 8,0 × 8,0 × 8,0 см). В актиметр помещали мышь на 2,5 мин. Затем мышь на 30 с возвращали в домашнюю клетку. В это время в пластиковую камеру в актиметре сажали незнакомого для тестируемой мыши агрессора. Затем тестируемую мышь снова помещали в актиметр на 2,5 мин. Оценивали продолжительность нахождения мыши в “зоне взаимодействия” (на расстоянии не более 8 см от камеры с агрессором). Коэффициент взаимодействия (K_v) рассчитывали как отношение времени, проведенного в зоне взаимодействия в присутствии агрессора, ко времени,

проведенному в зоне взаимодействия без агрессора. $K_v < 1$ был определен как критерий депрессивно-подобного поведения. Только мыши, проявившие депрессивно-подобное поведение в данном тесте (около 90 %) использованы в эксперименте.

Для оценки агедонии (снижение или утрата способности получать удовольствие) использован тест предпочтения раствора сахара. Мышам, рассаженым индивидуально, одновременно был предоставлен доступ к выбору между 2 поилками, одна из них содержала 1 % раствор сахара, а другая — обычную воду. Потребление воды и раствора сахара оценивали взвешиванием бутылок. Предпочтение раствора сахара вычисляли по следующей формуле:

$$\frac{M_{\text{раствора сахара}}}{M_{\text{раствора сахара}} + M_{\text{воды}}} \cdot 100 \%,$$

где $M_{\text{раствора сахара}}$ — количество потребленного раствора сахара, мг; $M_{\text{воды}}$ — количество потребленной воды, мг.

Уменьшение данного параметра ниже показателя контрольной группы расценивали как развитие стресс-индуцированной агедонии [18]. Тест проводили в течение 18 ч. Среднее значение данного параметра по литературным данным равно около 80 % [18].

Оценку влияния стресса и препаратов на нейропластичность проводили, исследуя параметры синаптогенеза в гиппокампе мышей, для чего определяли содержание маркера пресинаптических окончаний синаптофизина в гиппокампе с помощью Вестерн-блот анализа. После размораживания образцы ткани гиппокампа гомогенизировали при температуре 4 °C в стеклянном гомогенизаторе с лизирующим буфером (50 мМ трис-HCl, 5 мМ ЭДТА, 1 мМ дитиотреитол, 1 % Triton X-100, pH 7,5), содержащим смесь ингибиторов протеаз (пепстатин, бестатин, лейпептин и апротинин, “Sigma-Aldrich”, США), в соотношении ткань : буфер = 1 : 10 (масса/объем). Затем инкубировали в течение 20 мин при 4 °C и центрифугировали 20 мин при 15000 об./мин (центрифуга Allegra® X-12R “Beckman Coulter Inc.”, США) при той же температуре. Концентрацию белка в супернатанте определяли методом Фолина — Лоури. Белки супернатанта разделяли в 12 % полиакриламидном геле и далее переносили на мембрану из поливинилиденфторида электроолюцией. Мембраны дезактивировали 5 % обезжиренным молоком в трис-буфере, содержащем 1 % твина 20 (TBST), в течение 1 ч. Затем мембраны в течение 1,5 ч при 37 °C обрабатывали первичными моноклональными мышиными антителами к синаптофизину (“BD Biosciences”, Великобритания) в разведении 1 : 5000, избыток антител отмывали TBST с 0,5 % обезжиренным молоком, и мембраны инкубировали 1 ч при 37 °C с козьими антителами против IgG кролика (“Santa Cruz Biotechnology”, США, 1 : 1000), конъюгированными с пероксидазой хрена. Определение белков осуществляли после отмывки от вторых антител в буфере TBST в реакции с реагентами-усилителями хемиллюминесцен-

ции (ECL-реагенты, “Santa Cruz Biotechnology”) с использованием геле-документирующей системы Alliance Q9 (“UVITEC”, Великобритания). Денситометрию полученных изображений проводили с помощью программы GIMP2. В качестве положительного контроля использовали бета-актин.

Межгрупповые различия оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим использованием метода LSD Фишера либо с помощью *U* теста Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$; $p < 0,1$ расценивали как наличие тенденции. Данные представляли в форме средних и стандартных ошибок среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных поведенческих признаков депрессии является агедония. Агедония представляет собой нарушение “системы вознаграждения” мозга и рассматривается как ключевой симптом депрессии как в международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), так и в классификации психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV). Общепринятый метод оценки агедонии у животных — тест предпочтения раствора сахара [18].

В нашем исследовании предпочтение раствора сахара было статистически достоверно снижено у стрессированных мышей (группа “контроль-стресс”) по сравнению с интактными животными (группа “контроль без стресса”) ($p = 0,04$) (таблица). ГСБ-106 статистически достоверно восстанавливал предпочтение раствора сахара до уровня контроля. Амитриптилин также восстанавливал предпочтение раствора сахара. При этом введении ГСБ-106 или амитриптилина интактным животным не влияло на результаты данного теста (таблица).

Таким образом, дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 при однократном введении внутрь полностью устранял проявления агедонии у мышей, подвергнутых 10-дневному социальному стрессу.

Ранее показано [9], что ГСБ-106 при хроническом введении (21 день) увеличивает содержание синапто-

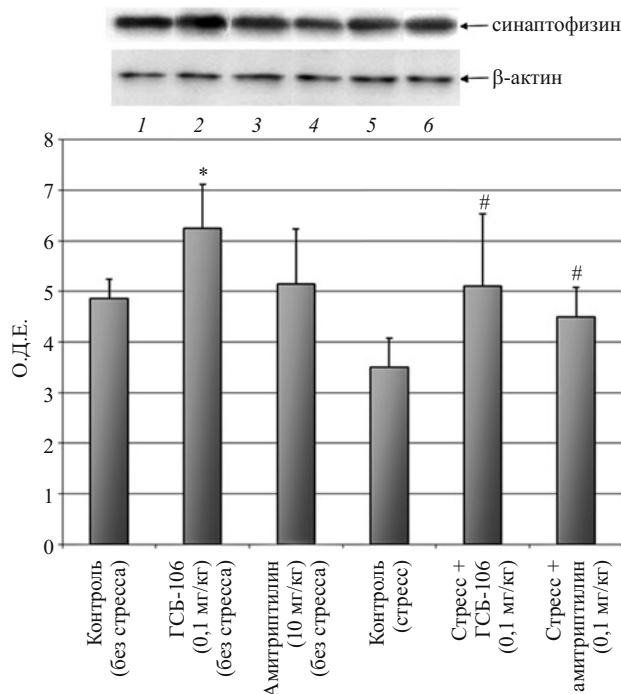


Рис. 2. Содержание синаптофизина в гиппокампе мышей на 4 сут после введения ГСБ-106 или амитриптилина.

Данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего. Дорожки: 1 — контроль (без стресса); 2 — ГСБ-106 (без стресса); 3 — амитриптилин (без стресса); 4 — контроль (стресс); 5 — стресс + ГСБ-106; 6 — стресс + амитриптилин.

О. Д. Е. — относительные денситометрические единицы.

* $p < 0,05$ по сравнению с группой “плацебо”;

$p = 0,08$ по сравнению с группой “стресс” (*U* тест Манна — Уитни).

физина в гиппокампе мышей. В данном исследовании ГСБ-106 при однократном введении также вызывал статистически достоверное увеличение содержания синаптофизина в гиппокампе контрольных животных (рис. 2). У стрессированных животных содержание синаптофизина в гиппокампе было статистически достоверно ($p = 0,01$) снижено примерно на 30 %, по сравнению с интактными. Такое снижение можно рассматривать как характерный признак депрессивно-подобного состояния, поскольку гиппокамп, наряду с префронтальной корой, является структурой, наибо-

Предпочтение 1 % раствора сахара у мышей-самцов C57Bl/6, подвергнутых 10-дневному стрессу, через 1 сут после однократного перорального введения ГСБ-106 или амитриптилина (продолжительность теста — 18 ч)

Группа ($n = 8$)		Количество потребления 1 % раствора сахара, мг	Количество потребления воды, мг	Предпочтение 1 % раствора сахара, %
Без стресса	контроль	11,4 ± 1,2	2,73 ± 0,5	80,7 ± 3,2
	ГСБ-106 (0,1 мг/кг)	10,1 ± 0,8	2,14 ± 0,3	82,4 ± 2,8
	амитриптилин (10 мг/к)	10,0 ± 0,7	3,47 ± 0,1	74,3 ± 6,5
Стресс	контроль	6,7 ± 0,5	2,12 ± 0,2	75,9 ± 2,4*
	+ГСБ-106 (0,1 мг/кг)	10,9 ± 1,1	2,4 ± 0,3	81,9 ± 3,1#
	+ амитриптилин (10 мг/кг)	13,7 ± 0,9	2,5 ± 0,4	84,8 ± 3,6#

Данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего.

* $p < 0,05$ по сравнению с группой “контроль (без стресса)”;

$p < 0,05$ по сравнению с группой “контроль (стресс)” (ANOVA с последующим использованием метода LSD Фишера).

лее подверженной патологическим изменениям при депрессии, а нарушение синаптогенеза рассматривают как один из основных патофизиологических признаков этого заболевания [17]. При введении стрессированным животным ГСБ-106 и амитриптилина в обоих случаях наблюдали выраженную тенденцию к восстановлению уровня синаптофизина ($p = 0,08$) (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что дипептидный миметик BDNF вещество ГСБ-106 обладает антидепрессант-подобной активностью при однократном пероральном введении в дозе 0,1 мг/кг, полностью устраняя агедонию, вызванную 10-дневным социальным стрессом у мышей.

Работа выполнена в рамках гос. задания на 2019 – 2021 гг. тема № 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 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. Т. А. Гудашева, И. О. Логвинов, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *Докл. Академии наук*, **451**(5), 577 – 580 (2013); doi: 10.7868/S0869565213240250.
2. Т. А. Гудашева, П. Ю. Поварнина, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *Докл. Академии наук*, **481**(6), 691 – 693 (2018); doi: 10.31857/S086956520002110 – 4.

3. Т. А. Гудашева, П. Ю. Поварнина, С. Б. Середенин, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **162**(10), 448 – 451 (2016).
4. Т. А. Гудашева, А. В. Тарасюк, С. В. Помогайбо и др., *Биоорганич. химия*, **38**(3), 280 – 290 (2012).
5. П. Ю. Поварнина, Т. Л. Гарибова, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин, *Acta Naturae*, **10**(3), 88 – 92 (2019).
6. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., *Acta Naturae*, **4**(19), 116 – 120 (2013).
7. C. G. Abdallah, G. Sanacora, R. S. Duman, J. H. Krystal, *Annu. Rev. Med.*, **66**, 509 – 523 (2015); doi: 10.1146/annurev-med-053013-062946.
8. T. Frodl, *F1000Research*, **6**, 1 – 6 (2017); doi: 10.12688/f1000research.10300.1.
9. Т. А. Гудашева, П. Ю. Поварнина, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *Dokl. Biochem. Biophys.*, **481**(1), 225 – 227 (2018); doi: 10.1134/S1607672918040130.
10. S. D. Iñiguez, A. Aubry, L. M. Riggs, et al., *Neurobiol. Stress*, **5**, 54 – 64 (2016); doi: 10.1016/j.ynstr.2016.07.001.
11. S. W. Jang, X. Liu, C. B. Chan, D. Weinschenker, *Chem. Biol.*, **16**(6), 644 – 656 (2009); doi: 10.1016/j.chembiol.2009.05.010.
12. L. A. Jelen, S. King, J. M. Stone, *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, **8**(3), 95 – 98 (2018); doi: 10.1177/2045125317749456.
13. F. Karege, G. Vaudan, M. Schwald, et al., *Mol. Brain Res.*, **136**(1–2), 29 – 37 (2005); doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.020.
14. M. Polyakova, *J. Affect. Disord.*, **174**, 432 – 440 (2015); doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
15. Y. Shirayama, A. C.-H. Chen, S. Nakagawa, et al., *J. Neurosci.*, **22**(8), 3251 – 3261 (2002); doi: 20026292.
16. F. C. Vilela, M. de Mesquita Padilha, G. Alves-Da-Silva, R. Soncini, *J. Med. Food*, **13**(1), 219 – 222 (2010); doi: 10.1089/jmf.2008.0303.
17. S. R. Wainwright, L. A. M. Galea, *Neural Plast.*, **2013**, ID 805497 (2013); doi: 10.1155/2013/805497.
18. J. C. Zhang, W. Yao, C. Dong, C. Yang, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **232**(23), 4325 – 4335 (2015); doi: 10.1007/s00213-015-4062-3.

Поступила 18.03.20

DIMERIC DIPEPTIDE BDNF MIMETIC GSB-106 EXHIBITS ANTIDEPRESSANT-LIKE ACTIVITY UPON SINGLE ORAL ADMINISTRATION IN MICE UNDER SOCIAL STRESS MODEL CONDITIONS

P. Yu. Povarnina¹, A. V. Talerova¹, A. G. Mezhlumian¹, S. V. Kruglov², T. A. Antipova², T. A. Gudasheva¹, and S. B. Seredenin²

¹ Department of Medicinal Chemistry, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

² Department of Pharmacogenetics, V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Low-molecular BDNF mimetic GSB-106, which is a substituted dimeric dipeptide hexamethylenediamine bis(N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine), was designed and synthesized in the V. V. Zakusov Institute of pharmacology. The antidepressant activity of GSB-106 upon intraperitoneal and peroral administration was detected in a number of rodent tests. Previously, tablet dosage form of GSB-106 for oral administration was developed in the technological department of the Institute. In stressed mice, a statistically significant decrease in the preference of sucrose solution (on the average by 5%, $p = 0.04$) was observed, as well as a decrease in the synaptophysin levels (by 27%, $p = 0.01$) in hippocampal tissue compared to intact mice. Similar to amitriptyline, GSB-106 completely restored the preference of sucrose and caused a strong tendency ($p = 0.08$) to restore the content of synaptophysin. GSB-106 also increased the synaptophysin levels (by 31%, $p = 0.008$) in the hippocampus of mice that were not exposed to stress. Thus, dipeptide BDNF mimetic GSB-106 upon acute peroral administration in mice after chronic social defeat stress produced an anti-anhedonic effect and improved brain plasticity in doses 100 times lower than those of amitriptyline.

Keywords: BDNF; depression; dipeptide mimetic GSB-106; anhedonia; synaptogenesis; synaptophysin; C57Bl/6 mice.