

Антидепрессивный эффект дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в модели депрессии у мышей, вызванной социальным стрессом

Таллерова А. В., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, antatatall@gmail.com

Актуальность. Участие BDNF в регуляции нейропластичности и нейрогенеза в гиппокампе, нарушение которой лежит в основе патофизиологии депрессии, позволяет рассматривать этот эндогенный белок как перспективный объект разработки нового поколения антидепрессантов с нейрофизиологически обоснованным механизмом действия [Jiang C., Salton R. *Transl Neurosci.* 2013]. В качестве перспективного антидепрессанта в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова отобран дипептид ГСБ-106, миметик бета-изгиба 4-й петли BDNF, представляющий собой гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина). Установлено, что ГСБ-106 активирует специфические для BDNF TrkB рецепторы и их основные постстрепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT [Гудашева Т. А. и др. *ДАН.* 2013, 2015]. В тестах вынужденного плавания на грызунов было установлено, что антидепрессивная активность ГСБ-106, выявленная при внутрибрюшинном введении в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг [Т. А. Гудашева и др., *Биоорган. химия*, 2012; Середенин С. Б. и др., *Acta Naturae*, 2013], сохранялась у дипептида в таблетированной лекарственной форме при пероральном введении. При этом ГСБ-106 в лекарственной форме проявлял активность в более низких дозах, чем в форме фармацевтической субстанции [Таллерова А. В. и др. *Acta Naturae*, спецвыпуск, 2017].

Целью работы явилось изучение антидепрессивных свойств таблетированной лекарственной формы (ЛФ) ГСБ-106 при пероральном введении на модели депрессии у мышей, вызванной хроническим социальным стрессом.

Материалы и методы. Моделирование хронического социального стресса у мышей-самцов C57Bl/6 проводили согласно международным протоколам. Самцам-жертвам представляли стресс ежедневно в течение 10 дней в результате чего у животных развивалось депрессивно-подобное состояние [N. N. Kudryavtseva, Aggressive behavior, 1998]. ЛФ ГСБ-106 растворяли в 1 % растворе крахмала и вводили мышам перорально в дозе 0,1 мг/кг ежедневно в течение 10-ти дней после предоставления стресса. Влияние хронического стресса и ГСБ-106 на поведение у мышей самцов-жертв оценивали в тесте вынужденного плавания по Порсолту в сравнении с классическим антидепрессантом амитриптилином.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у мышей, подвергнутых 10-ти дневному социальному стрессу, в условиях теста вынужденного плавания, статистически значимо увеличивалось время иммобилизации в 1,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с контрольными животными, которых не подвергали стрессу. Введение ЛФ ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг животным, подвергнутым 10-ти дневному стрессу, способствовало статистически значимому уменьшению времени иммобилизации в 1,4 раза ($p \leq 0,05$), по сравнению с группой, получавшей 1 % раствор крахмала, и не отличалось от такого у контрольных

животных, которых не подвергали социальному стрессу. Водный раствор амитриптилина в дозе 10 мг/кг в тех же условиях снижал время иммобилизации у ежедневного стрессируемых мышей в 1,2 раза ($p \leq 0,05$).

Выводы. ЛФ ГСБ-106 предупреждает развитие депрессивно-подобного состояния у мышей в модели депрессии, вызванной хроническим социальным стрессом, при этом не отличается по выраженности эффекта от антидепрессанта амитриптилина.