

На правах рукописи



ЛОГВИНОВ ИЛЬЯ ОЛЕГОВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ДИПЕПТИДНЫХ
МИМЕТИКОВ BDNF *in vitro***

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Научный руководитель:

Антипова Татьяна Алексеевна – кандидат биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии

Официальные оппоненты:

Исаев Николай Константинович – доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», доцент кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» апреля 2026 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.183.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства образования и науки Российской Федерации (125315, Москва, Балтийская ул. д.8).

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8 и на сайте www.academpharm.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.183.02**

кандидат биологических наук



Васильева Екатерина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Экспериментальный и клинический опыт, накопленный со времени открытия фактора роста нервов в 1951 году демонстрирует, что нейротрофины способствуют дифференцировке и поддержанию жизнеспособности периферических и центральных нейронов, а также участвуют в регуляции синаптических связей (*Gorin P.D., Johnson E.M. Jr. // Brain Res. 1980. Vol. 198, Issue 1. P. 27–42*). В фундаментальных исследованиях установлено, что нейротрофины играют важную патогенетическую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, хорею Хантингтона, рассеянный склероз, последствий острого и хронических нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, а также психических заболеваний, включая депрессию, биполярные расстройства и шизофрению (*Angelucci F., Brene S., Mathe A.A. // Mol. Psychiatry. 2005. Vol. 10. P. 345–352*). Очевидной является целесообразность разработки фармакологических подходов, включающих как регуляцию содержания и синтеза нейротрофинов, так и моделирование их эффектов.

Одним из представителей семейства нейротрофинов является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). BDNF связывается с TrkB рецептором, вызывает его димеризацию, аутофосфорилирование и активацию ряда сигнальных путей, включая фосфатидилинозитол-3 киназный (PI3K/Akt), митоген-активируемый протеинкиназный (MAPK/Erk) сигнальный путь и фосфолипазу C гамма (PLC γ) (*Reichardt L.F. // Phil. Trans. of the Royal Society B. 2006. Vol. 361, № 1473. P. 1545–1564*). Активация PI3K/Akt способствует выживанию нейронов. MAPK/Erk-киназный путь контролирует в основном деление и дифференцировку клеток, а также вовлечен в антидепрессивные эффекты BDNF (*Kaplan D.R., Miller F.D. // Curr. Opin. Neurobiol. 2000. Vol. 10, Issue 3. P. 381–391*). Каскад PLC γ регулирует синаптическую пластичность (*Smeyne R.J. et al // Nature. 1994. Vol. 368. P. 246–249*). Фармакологическое использование BDNF ограничено его низкой способностью проникать через гистогематические барьеры, быстрой деградацией, и наличием нежелательных побочных эффектов (*BDNF Study Group (Phase III) // Neurology. 1999. Vol. 52. P. 1427–1433*). Интравентрикулярный и субарахноидальный пути введения BDNF достаточно сложны для медицинской практики, небезопасны, и могут вызвать иммунные реакции. Поэтому актуальным является поиск малых молекул, к критерияльным факторам которых следует отнести прохождение через гистогематические барьеры, взаимодействие со специфическим TrkB рецептором, активацию основных пострецепторных сигнальных путей и отсутствие побочных эффектов, характерных для полноразмерного нейротрофина.

Степень разработанности проблемы. В настоящее время за рубежом ряд исследовательских групп разрабатывает низкомолекулярные миметики BDNF. Так, группа австралийских исследователей сконструировала ряд миметиков на основе петель BDNF: мономерные моноциклические пептиды с антагонистической активностью на основе 1-й, 2-й и 4-й петель (Fletcher J.M., Hughes R.A. // *J. Pept. Sci.* 2006. Vol. 12, Issue 8. P. 515–524); димерные бициклические и трициклические пептиды на основе 2-й петли с агонистической активностью; циклопентапептид на основе трипептидного фрагмента 4-й петли -Lys-Lys-Arg-, созданный как лиганд для рецептора p75 и усиливающий выживаемость сенсорных нейронов *in vitro*, и его липофильные производные (Fletcher J.M., Hughes R.A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17, Issue 7. P. 2695–2702).

Группой американских исследователей (Massa S.M. et al // *J. Clin. Investigation.* 2010. Vol. 120, №5. P. 1774–1785) путем вставки фрагментов BDNF в структуру NGF выявлен участок 2-й петли, -Ser-Lys-Gly-Gln-Leu-, вовлеченный в специфичное взаимодействие BDNF с TrkB. На основе этой структуры была высказана фармакофорная гипотеза, методом виртуального скрининга с её использованием было проверено 35 миллионов описанных соединений, выявлено 1785 соединений-кандидатов, число которых было уменьшено до 14 на основе критериев молекулярной массы и доступности фармакофорной части для взаимодействия с рецептором. Из этих 14 соединений 7 были коммерчески доступными. После тестирования *in vitro* на клеточных моделях было отобрано одно соединение на основе 1,3,5-бензолтрикарбоновой кислоты (LM22A-4). Для последнего при интраназальном введении была показана способность восстанавливать пространственную память у крыс, нарушенную травмой мозга.

Группа исследователей из Нью-Йоркского государственного института фундаментальных исследований нарушений развития (Cardenas-Aguayo M.C. et al. // *PLoS ONE.* 2013. Vol 8, № 1. P. 1-18) получила 5 терапевтически перспективных амидов N-ацетилтетрапептидов, соответствующих последовательностям 6-9, 71-74, 94-97, 72-75, 115-118 аминокислот BDNF человека. Все пептиды вызывали умеренную активацию TrkB-рецептора. Наиболее активными были пептиды B3 и B5, которые работали как частичные агонисты/антагонисты BDNF. Авторы делают вывод, что эти пептиды более перспективны как лекарственные средства, чем димерные циклические пептиды, предложенные группой Хьюза (Hughes), поскольку имеют меньший молекулярный вес и могут легче проникать через биологические барьеры, и более перспективны, чем непептидные миметики, созданные под руководством Лонго (Longo), так как метаболизируются до природных аминокислот.

Группа американских ученых из медицинской школы университета Эмори (*Jang S-W., Liu X. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107, № 6. P. 2687-2692*) провела *in vitro* скрининг 2000 соединений из базы биологически активных соединений Spectrum Collection Library по критерию способности поддерживать опосредованную TrkB выживаемость клеток, в результате наиболее активным соединением оказался 7,8-дигидроксифлавонол (7,8-DHF). В настоящее время этот миметик BDNF находится на стадии расширенных фармакологических исследований в качестве потенциального лекарственного средства с нейропротекторным и антидепрессивным эффектами.

В лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством д.б.н., профессора, член-корр. РАН Татьяны Александровны Гудашевой были сконструированы и синтезированы дипептидные миметики 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF на основе гипотез о том, что фармакофорными участками нейротрофинов являются β -изгибы их шпилькообразных петель и о связи разных петлеобразных структур нейротрофинов с их разными функциями (*Gudasheva T.A. et al // Med. Res. Rev. 2021. Vol. 41. P. 2746-2774*).

Цель исследования. Целью данной работы явилось исследование нейропротекторных свойств дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF *in vitro*, активации TrkB рецептора и его основных пострецепторных сигнальных путей.

Задачи исследования.

1. Изучить нейропротекторное действие дипептидных миметиков 1-й (ГСБ-207, ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106, ГСБ-104) петель BDNF на модели окислительного стресса в культуре гиппокампальных клеток линии НТ-22.
2. Исследовать влияние на пролиферацию гиппокампальных клеток линии НТ-22 наиболее активных миметиков.
3. Оценить влияние наиболее активных миметиков на активацию специфического тирозинкиназного рецептора BDNF – TrkB и его пострецепторных сигнальных путей PI3K/Akt, MAPK/Erk и PLC γ *in vitro*.
4. Исследовать нейропротекторное действие соединения-лидера в условиях глутаматной токсичности на культуре гиппокампальных нейронов линии НТ-22 и 6-гидроксидофаминовой нейротоксичности на клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y.
5. Оценить влияние соединения-лидера на индуцированный окислительным стрессом синтез протекторного белка теплового шока гемоксигеназы-1 (HSP32) в культуре нейронов линии НТ-22.

6. Исследовать влияние соединения-лидера на содержание фактора роста нервов NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22.

Научная новизна. Изучено нейропротекторное действие оригинальных дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF и показано, что для проявления нейропротекторной активности необходима димерная структура пептида. Впервые доказано, что для фосфорилирования специфического тирозинкиназного рецептора TrkB, сопоставимого с действием нативного нейротрофина, достаточно взаимодействия рецептора с димерной дипептидной структурой 1-й, 2-й или 4-й петли BDNF. Впервые доказана селективная активация пострецепторных путей передачи сигнала при активации рецептора миметиками 1-й, 2-й, 4-й петель BDNF. Так, миметик 1-й петли ГСБ-214 активирует только PI3K/Akt-киназый и PLC γ и не активирует MAPK/Erk-киназый путь; миметик 2-й петли – активирует MAPK/Erk-киназый путь и PLC γ , но не влияет на фосфорилирование PI3K/Akt-киназного пути; миметик 4-й петли, подобно полноразмерному BDNF, активирует три основных пострецепторных сигнальных пути PI3K/Akt-, MAPK/Erk-киназый и PLC γ . В совокупности, эти данные впервые демонстрируют степень выраженности нейропротекторных свойств в зависимости от структуры миметиков BDNF и дифференциальной активации сигнальных путей.

Впервые установлено, что миметик 4-й петли BDNF, подобно последнему, предотвращает гиперэкспрессию белка теплового шока гемоксигеназы-1 (HSP32), индуцированную окислительным стрессом. Показано, что дипептидный димерный миметик 4-й петли обладает однонаправленным с BDNF действием на содержание другого нейротрофина – фактора роста нервов.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании полученных результатов сформулированы научные положения о перспективности разработки соединения ГСБ-106 в качестве оригинального фармакологического средства, обладающего нейропротекторными свойствами. Выполнены поисковые исследования, результаты которых позволили начать доклинические исследования ГСБ-106 в качестве антидепрессанта с нейропротекторными свойствами. Установленные свойства ГСБ-106 определяют возможность разработки новой стратегии лечения нейродегенеративных патологий на основе димерных дипептидных миметиков нейротрофинов. Пептидная природа обеспечивает уникально высокий уровень безопасности применения соединений данного класса.

Методология и методы исследования. Методология проведенного исследования основана на методических подходах научных фундаментальных и прикладных

исследований отечественных и зарубежных авторов с применением клеточных технологий и биохимических методов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Нейропротекторная активность дипептидных миметиков BDNF.
2. Влияние миметиков 1-й, 2-й, 4-й петель BDNF на пролиферацию клеток.
3. Активация TrkB рецептора димерными дипептидными миметиками BDNF.
4. Селективная активация сопряженных с TrkB рецепторами сигнальных путей трансдукции димерными дипептидными миметиками разных петель BDNF.
5. Участие антиоксидантной системы защиты клетки и регуляции содержания эндогенных нейротрофинов в цитопротекторных эффектах ГСБ-106.
6. Миметик 4-й петли BDNF (ГСБ-106) - потенциальный наиболее эффективный нейропротектор в ряду миметиков BDNF по результатам исследований *in vitro*.

Степень достоверности. Работа выполнена на большом экспериментальном материале с использованием адекватных методов исследования. Достоверность представленных в работе результатов подтверждается достаточной величиной и однородностью выборок объектов эксперимента. Статистическая обработка данных проводилась современными методами математической статистики.

Апробация работы. Основные результаты и положения диссертации были представлены: на 5-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2010); на научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (Санкт-Петербург, 2010); на 11-ой международной конференции ECNP (Санкт-Петербург, 2011); на 19-ом всемирном конгрессе по болезни Паркинсона и связанным с ним расстройствам (Шанхай, Китай, 2011); на 28-ом международном конгрессе CINP (Стокгольм, Швеция, 2012); на IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012); на первой всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 2013); на 27-ом конгрессе ECNP (Берлин, Германия, 2014); на 28-ом конгрессе ECNP (Амстердам, Нидерланды, 2015); на всероссийской конференции молодых ученых «Достижения современной фармакологической науки» (Рязань, 2015); на 6-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2015); на V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств»

(Ярославль, 2018); на 31-ом конгрессе ECNP (Барселона, Испания, 2018); на всероссийской конференции молодых ученых «Достижения современной фармакологической науки» (Рязань, 2018); на 32-ом конгрессе ECNP (Копенгаген, Дания, 2019).

Личный вклад соискателя. Автор непосредственно участвовал в получении исходных данных, анализе, систематизации и апробации полученных результатов, публикации их в научных изданиях, докладах на отечественных и международных конференциях, в формулировании теоретических положений и выводов. Автором лично выполнена экспериментальная часть и написание диссертации.

Публикации. По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 8 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 12 тезисов в материалах российских и международных конференций и симпозиумов и 1 патент.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа объемом 147 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и библиографического списка использованной литературы, включающего 213 источников, в том числе 210 зарубежных. Работа содержит 3 таблицы и 34 рисунка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на иммортализованных клетках гиппокампа мыши линии HT-22 (Банк клеточных культур Утрехтского университета, Нидерланды) и на клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y (банк клеточных культур ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»).

Культивирование клеток. Все манипуляции с клетками выполнялись в строго стерильных условиях. Клетки культивировали при температуре 37°C, 5% CO₂ в среде ДМЕМ, содержащей 2мМ L-глутамин и 5% FBS (фетальной бычьей сыворотки) для клеток линии HT-22 и 15% FBS для клеток линии SH-SY5Y.

Рассев клеток на культуральные планшеты. Клетки рассеивали в среде ДМЕМ с плотностью 3,5 тыс. на лунку в 96-луночные планшеты и 280 тыс. на лунку в 6-луночные планшеты. Клетки культивировались до образования монослоя.

Модель окислительного стресса. Исследование проводили на клетках линии HT-22. Окислительный стресс моделировали путем внесения в культуральную среду 1,5 мМ свежеприготовленного раствора H₂O₂ (30 мин) при 37°C и 5% CO₂ (*Jackson G.R.*,

Werrbach-Perez K., Ezell E.L., Post J.F., Perez-Polo J.R. // *Brain Res.* 1992. Vol. 592, Issue 1–2. P. 239–248). Далее культуральную среду, содержащую H_2O_2 , заменяли на нормальную и инкубировали в течение 4 ч в аналогичных условиях. Жизнеспособность клеток определяли через 4 ч с использованием МТТ-теста (Kerr J.F.R. // *Methods Cell Biol.* 1995. Vol. 46. P. 1–27; Maher P., Davis J.B. // *Neuroscience* 1996. Vol. 16, № 20. P. 6394–6401).

Модель глутаматной токсичности. Глутаматную токсичность моделировали на культуре клеток линии НТ-22 внесением в культуральную среду глутаминовой кислоты в конечной концентрации 5 мМ (Tan S. // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 71, Issue 1. P. 95–105). Глутаминовую кислоту добавляли в культуральную среду и инкубировали 24 часа при 37°C и 5% CO_2 . После замены среды определяли жизнеспособность клеток через 24 часа с использованием МТТ-теста.

Моделирование болезни Паркинсона в культуре клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y. Для моделирования болезни Паркинсона в культуре клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y использовали нейротоксин 6-гидроксидофамин (6-ОНДА). 6-ОНДА вносили в клеточную среду в конечной концентрации 10^{-4} М (Riveles K., Huang L.Z., Quik M. // *Neurotoxicology* 2008. Vol. 29, Issue 3. P. 421–427). Затем клетки инкубировали в течение 24 часов. После смены среды жизнеспособность клеток определяли через 24 часа с использованием МТТ-теста.

Внесение исследуемых пептидов. Пептиды вносили в культуральную среду в конечных концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М за 24 часа до или после повреждения клеток. В качестве положительного контроля использовали BDNF 50 нг/мл ($\sim 10^{-9}$ М).

Методы оценки жизнеспособности клеток с помощью МТТ-теста. Для оценки жизнеспособности клеток по окончании эксперимента среду культивирования заменяли раствором МТТ (0,5 мг/мл) и инкубировали 30 минут при температуре 37°C. Затем отбирали раствор МТТ и добавляли DMSO (диметилсульфооксид) для растворения кристаллов формазана. Светопоглощение измеряли на спектрофотометре “Multiscan” (Thermo) при длине волны 600 нм.

Методика Вестерн-блот анализа. Содержание TrkB, p-TrkB, Akt1/2/3, p-Akt1/2/3, Erk1/2, p-Erk1/2, PLC γ , p-PLC γ , HSP32, NGF определяли с использованием метода Вестерн-блот анализа. Клетки отмывали от культуральной среды раствором PBS. Затем клетки лизировали в буфере (50 mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 1mM DTT, 1% Triton X-100), pH 7,5 при температуре 4°C, после этого снимали с пластика, помещали в центрифужную пробирку объемом 1,5 мл и центрифугировали 10 минут при 13000 rpm и 4°C. Белки разделяли в 8-12% полиакриламидном геле (ПААГ). Перенос белков с ПААГ на мембрану PVDF осуществляли электроолюцией в течение 45-55 минут. Преинкубацию Вестерн-

блотов проводили в буфере TBS-T (с добавлением 1% Tween-20) с 5% (вес/объем) обезжиренным молоком или 3% BSA в течение 2 часов. Затем мембраны инкубировали в присутствии первых поликлональных антител против TrkB, p-TrkB, Akt1/2/3, p-Akt1/2/3, Erk1/2, p-Erk1/2 (Invitrogen), PLC γ , p-PLC γ (Cell Signaling) при разведении 1:1000, первых моноклональных антител против HSP32 (Stressgen) и NGF (Santa Cruz Biotechnology) при разведение 1:1000 в течение 1 часа. Затем после отмывки в буфере TBS-T (с добавлением 1% Tween-20) мембраны инкубировали в присутствии вторых антител (Invitrogen), конъюгированных с пероксидазой хрена (разведение 1: 1000) в течение 1 часа. Детектирование белков осуществляли после отмывки от вторых антител в буфере TBS-T (с добавлением 1% Tween-20) в реакции с ECL-реагентами (ThermoFisher Scientific) с использованием гель-документирующей системы Alliance UVITEC. Денситометрию полученных изображений проводили с помощью программы GIMP2.

Структура и физико-химические свойства исследуемых дипептидных миметиков BDNF. В рамках исследований были изучены пять новых дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора, синтезированных в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Таблица 1 – Структура и физико-химические свойства дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF

Шифр	Миметик	Структура	Свойства
ГСБ-207	Мономерный миметик 1-й петли BDNF	Suc-Met-Ser-NH₂	T _{пл.} =101-105°C МВ=335,4 [α] ²⁰ _D - 14.25 (с 0.4; MeOH)
ГСБ-214	Димерный миметик 1-й петли BDNF	(Suc-Met-Ser-NH-)₂(CH₂)₇	T _{пл.} =162-163°C МВ=766,9 [α] ²⁵ _D + 9.0 (с 0.4; DMF)
ГТС-201	Димерный миметик 2-й петли BDNF	(Hex-Ser-Lys-NH-)₂(CH₂)₆	T _{пл.} =110-125°C МВ=743,0 [α] ²⁵ _D - 14.9 (с 0.6; MeOH)
ГСБ-104	Мономерный миметик 4-й петли BDNF	Suc-Ser-Lys-NH₂	T _{пл.} =136-138°C МВ=332,3 [α] ²⁰ _D - 15.75 (с 0.4; DMF)
ГСБ-106	Димерный миметик 4-й петли BDNF	(Suc-Ser-Lys-NH-)₂(CH₂)₆	T _{пл.} =143-145°C МВ=746,85 [α] ²⁵ _D - 44.5 (с 1; вода)

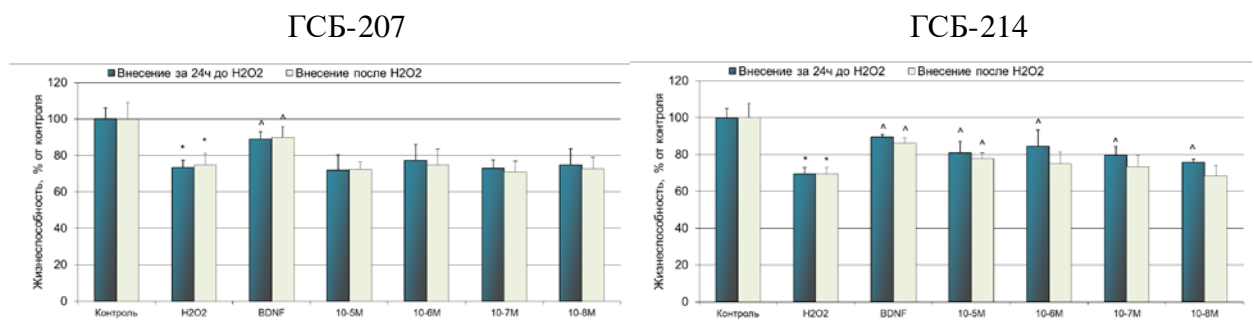
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение нейропротекторного действия ГСБ-104, ГСБ-106, ГСБ-207, ГСБ-214 и ГТС-201 на модели окислительного стресса в культуре гиппокампальных клеток линии НТ-22

В данное время можно считать доказанным вовлечение окислительного стресса в механизм повреждения мозга при ишемии, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях. Ранее нами было исследовано нейропротекторное действие всех полученных дипептидных миметиков BDNF на модели окислительного стресса при внесении их за 24 часа до повреждающего воздействия. Миметики 1-й петли – ГСБ-214, 2-й петли – ГТС-201 и 4-й петли – ГСБ-106 проявляли нейропротекторную активность в концентрациях 10^{-5} - 10^{-8} М. Наибольший эффект ГСБ-106 показал в концентрации 10^{-8} М, ГСБ-214 в 10^{-7} М, а ГТС-201 в 10^{-5} М. Мономерный миметик 4-й петли ГСБ-104 уменьшал жизнеспособность нейронов. Это может быть связано с его антагонизмом в отношении эндогенного BDNF. Мономерный миметик 1-й петли ГСБ-207 был неактивен.

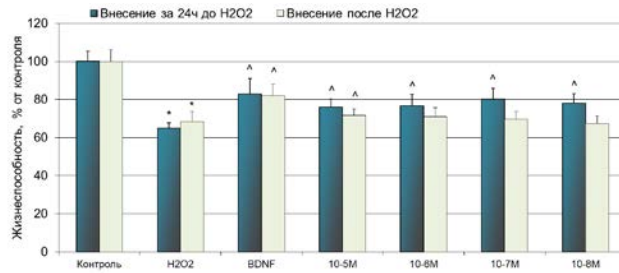
На первом этапе нами была проведена серия экспериментов, в которой пептиды вносили сразу после окислительного стресса.

Полученные данные показывают, что димерные дипептидные миметики ограничивали повреждающее действие перекиси водорода. Однако нейропротекторные эффекты проявлялись в более высоких концентрациях, чем при внесении за 24 часа до повреждения. ГСБ-106 защищал клетки в концентрации 10^{-6} М, а ГСБ-214 и ГТС-201 в 10^{-5} М. Мономерные миметики были неактивны в данной схеме внесения.



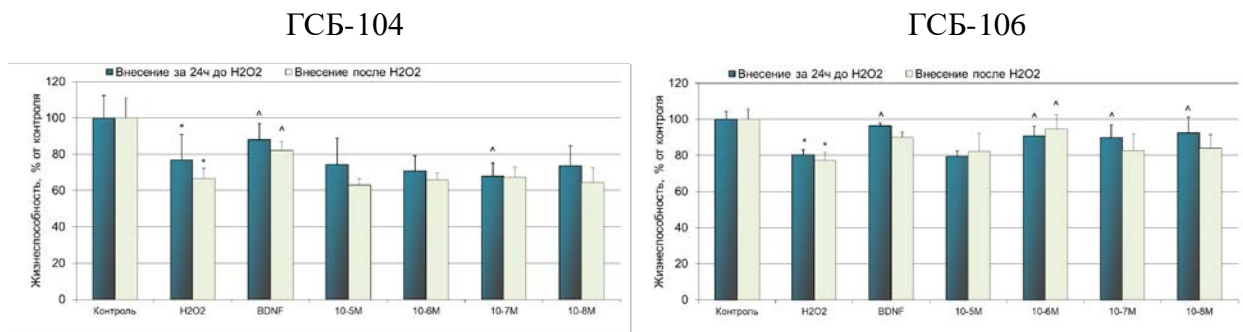
Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с последующем тесту по Данну): * – относительно контроля, ^ – относительно повреждения перекисью водорода, $n=16$.

Рисунок 1 – Влияние миметиков 1-й петли BDNF ГСБ-207 и ГСБ-214 на жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии НТ-22 на модели окислительного стресса (результаты МТТ-теста)



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с последующем тесту по Данну): * – относительно контроля, ^ – относительно повреждения перекисью водорода, $n=16$.

Рисунок 2 – Влияние миметика 2-й петли BDNF ГТС-201 на жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии НТ-22 на модели окислительного стресса (результаты МТТ-теста)



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с последующем тесту по Данну): * – относительно контроля, ^ – относительно повреждения перекисью водорода, $n=16$.

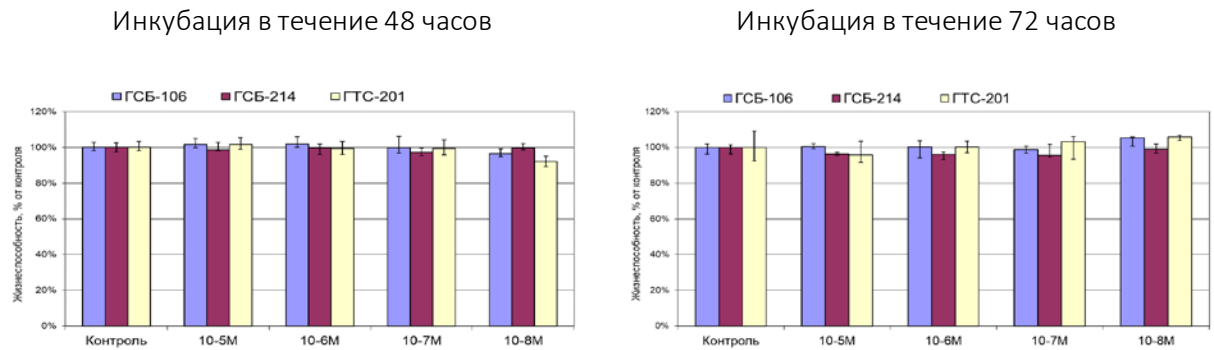
Рисунок 3 – Влияние миметиков 4-й петли BDNF ГСБ-104 и ГСБ-106 на жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии НТ-22 на модели окислительного стресса (результаты МТТ-теста)

При внесении за 24 часа протекторное действие пептидов может быть связано с синтезом защитных систем клетки *de novo*, а при добавлении пептидов после повреждения может обеспечиваться активацией пула уже имеющихся в клетке систем защиты. Таким образом, было выявлено различие в нейропротекторной активности димерных миметиков различных петель BDNF, которое может быть связано с особенностями активации основных пострецепторных сигнальных путей TrkB рецептора – PI3K/Akt- и MAPK/Erk-киназных путей.

Оценка влияния ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 на пролиферацию нейронов линии НТ-22

Из литературных данных известно, что BDNF имеет большое влияние на стимуляцию роста и пролиферацию нейронов (*Chao M.V. // Nature Reviews. Neuroscience. 2003. Vol. 4. P. 299–309*). В связи с этим, мы решили оценить влияния на

пролиферативную активность клеток линии НТ-22 миметиков BDNF для исключения гиперпролиферации.



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с последующим тестом по Данну): * – относительно контроля.

Рисунок 4 – Влияние различных концентраций ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 на пролиферацию гиппокампальных нейронов линии НТ-22 (результаты МТТ-теста).

Анализ пролиферативной активности показал, что при инкубации с миметиками 1-й петли – ГСБ-214, 2-й петли – ГТС-201 и 4-й петли – ГСБ-106 в конечных концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М в течение 48 и 72 часов, НТ-22 пролиферировали подобно интактным клеткам, достоверных отличий от контрольных значений выявлено не было.

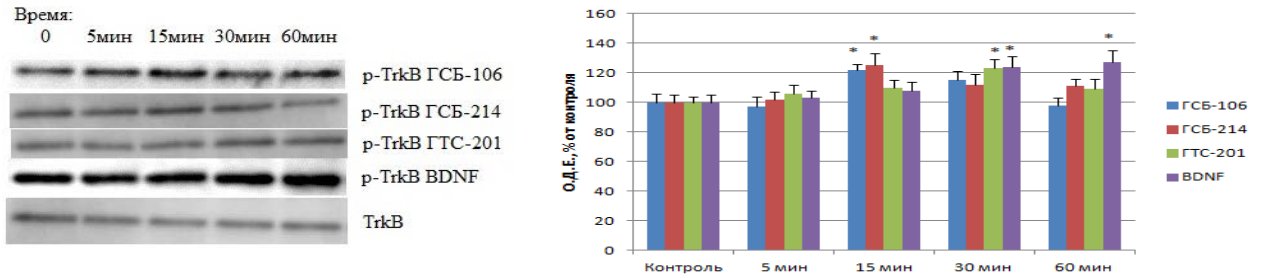
Полученные результаты показывают, что низкомолекулярные дипептидные миметики BDNF не вызывают патологической клеточной пролиферации.

Влияние пептидов ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 на процесс фосфорилирования рецептора TrkB в культуре нейронов линии НТ-22

Известно, что нейропротекторные функции мозгового нейротрофического фактора реализуются через связывание со специфическим нейротрофиновым рецептором TrkB. (Gomez-Palacio-Schjetnan A., Escobar M.L. // *Curr. Topics Behav. Neurosci.* 2013. Vol. 15. P. 117–136)

Влияние BDNF, ГСБ-106 (10^{-8} М), ГСБ-214 (10^{-7} М), ГТС-201 (10^{-7} М) на активацию TrkB рецептора исследовали с помощью метода Вестерн-блот анализа. Пептиды вносили в концентрациях наиболее эффективных в предыдущих сериях экспериментов. В качестве положительного контроля использовали BDNF ($\sim 10^{-9}$ М).

Полученные результаты показали, что BDNF, ГСБ-106, ГСБ-214, ГТС-201 активируют TrkB рецептор. Так, при инкубации с клетками НТ-22 BDNF увеличивал фосфорилирование TrkB рецептора через 30 и 60 минут после внесения, ГСБ-106 и ГСБ-214 – через 15 мин, а миметик 2-й петли ГТС-201 – через 30 мин.



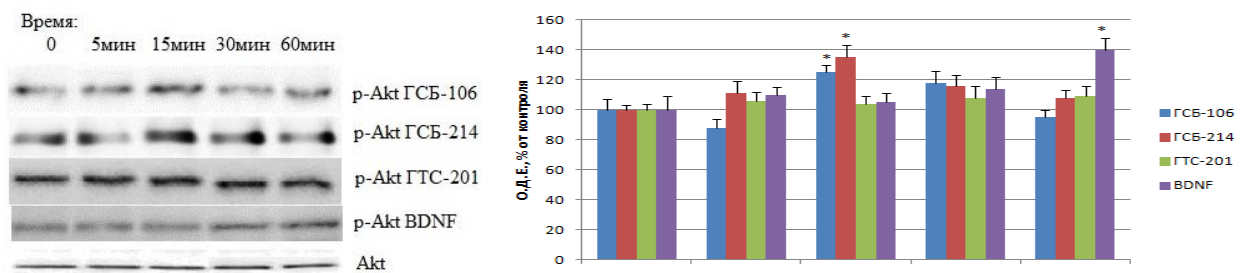
Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни): * – относительно контроля.

Рисунок 5 – Влияние ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 на фосфорилирование TrkB рецептора в культуре гиппокампальных нейронов HT-22. Результаты денситометрии оригинального Вестерн-блота

Таким образом, нами было показано, что ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 активируют специфический для BDNF рецептор – TrkB. Далее было изучено влияние димерных дипептидных миметиков ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 на активацию пострецепторных сигнальных путей TrkB рецептора: PI3K/Akt, MAPK/Erk и PLC γ .

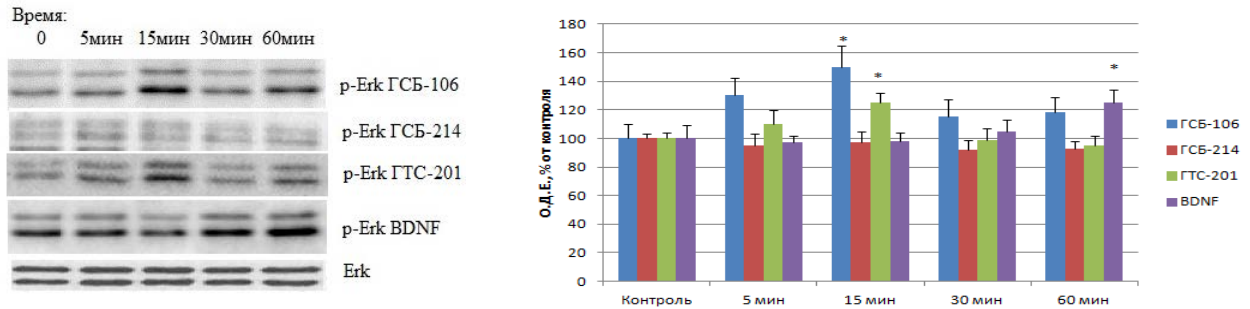
Влияние димерных дипептидных миметиков ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 на активацию PI3K/Akt-, MAPK/Erk-киназных путей и PLC γ в культуре нейронов линии HT-22

Известно, что в реализации протекторных эффектов BDNF играют роль пострецепторные сигнальные пути: PI3K/Akt, MAPK/Erk и PLC γ . В нейронах PI3K/Akt регулирует их выживаемость, MAPK/Erk – дифференцировку, синаптическую пластичность и долговременную потенциацию. Активация PLC γ повышает уровень цитоплазматического Ca $^{2+}$ и приводит к индукции Ca $^{2+}$ -регулируемых ферментов.



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни): * – относительно контроля.

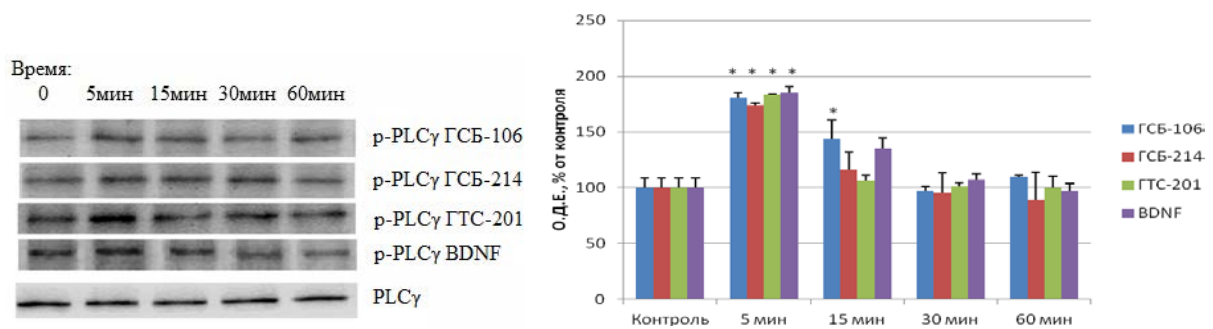
Рисунок 6 – Уровень фосфорилированных Akt-киназ после внесения ГСБ-106 (10^{-8} М), ГСБ-214 (10^{-7} М), ГТС-201 (10^{-7} М) и BDNF в культуру клеток HT-22. Оригинальные Вестерн-блоты и результаты денситометрии



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни): * – относительно контроля.

Рисунок 7 – Уровень фосфорилированных Erk-киназ после внесения ГСБ-106 (10^{-8} М), ГСБ-214 (10^{-7} М), ГТС-201 (10^{-7} М) и BDNF в культуру клеток НТ-22. Оригинальные

Вестерн-блоты и результаты денситометрии



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни): * – относительно контроля.

Рисунок 8 – Уровень фосфорилированной PLCγ после внесения ГСБ-106 (10^{-8} М), ГСБ-214 (10^{-7} М), ГТС-201 (10^{-7} М) и BDNF в культуру клеток НТ-22. Оригинальные

Вестерн-блоты и результаты денситометрии

Данные, представленные на рисунках 6, 7 и 8, показывают, что все исследованные миметики нейротрофина BDNF активируют PLCγ. В то же время картина активации PI3K/Akt и MAPK/Erk каскадов миметиками разных петель различается: миметик 4-й петли ГСБ-106 через 15 мин активировал оба сигнальных пути; в отличие от него миметик 1-й петли ГСБ-214, активировал только PI3K/Akt-киназый и не активировал MAPK/Erk-киназый путь, а миметик 2-й петли наоборот – активировал MAPK/Erk-киназый путь, но не влиял на фосфорилирование PI3K/Akt-киназного пути ни в одном из изученных временных диапазонов.

Таким образом, установлено, что при наличии у соединений, полученных на основе различных петлеобразных участков нейротрофина, способности фосфорилировать TrkB

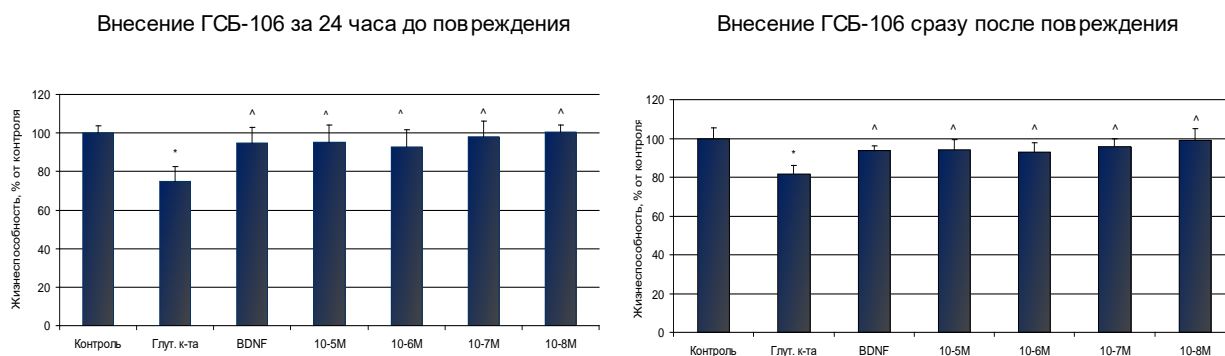
рецептор имеются различия в активации путей трансдукции сигнала. Этот факт может объяснить выявленные нами различия в нейропротекторном действии миметиков 1-ой, 2-ой и 4-ой петель BDNF на модели окислительного стресса. Поскольку миметик 4-й петли ГСБ-106 был более активен по сравнению с другими исследованными миметиками на модели окислительного стресса, а также активировал оба пострецепторных сигнальных пути TrkB рецептора, в дальнейшем более подробно было исследовано его протекторное действие на других моделях повреждения клеток.

Оценка нейропротекторных свойств ГСБ-106 на модели глутаматной токсичности в культуре гиппокампальных нейронов линии НТ-22

Эта модель является наиболее часто используемой, поскольку повреждение нейронов по механизму глутаматной эксайтотоксичности вносит основной вклад в гибель клеток при ишемии.

Глутаматную токсичность моделировали внесением глутаминовой кислоты в конечной концентрации 5 мМ.

Данные, представленные на рисунке 9, показывают, что ГСБ-106 обладает достоверной нейропротекторной активностью, так же, как и BDNF. Эффективным оказалось внесение дипептида во всех исследуемых концентрациях (10^{-5} - 10^{-8} М) как при внесении до глутаминовой кислоты, так и после повреждения клеток.



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с последующем тесту по Данну): * – относительно контроля (100%); ^ – относительно повреждения глутаминовой кислотой.

Рисунок 9 – Влияние различных концентраций ГСБ-106 на жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии НТ-22 на модели глутаматной токсичности (результаты МТТ-теста)

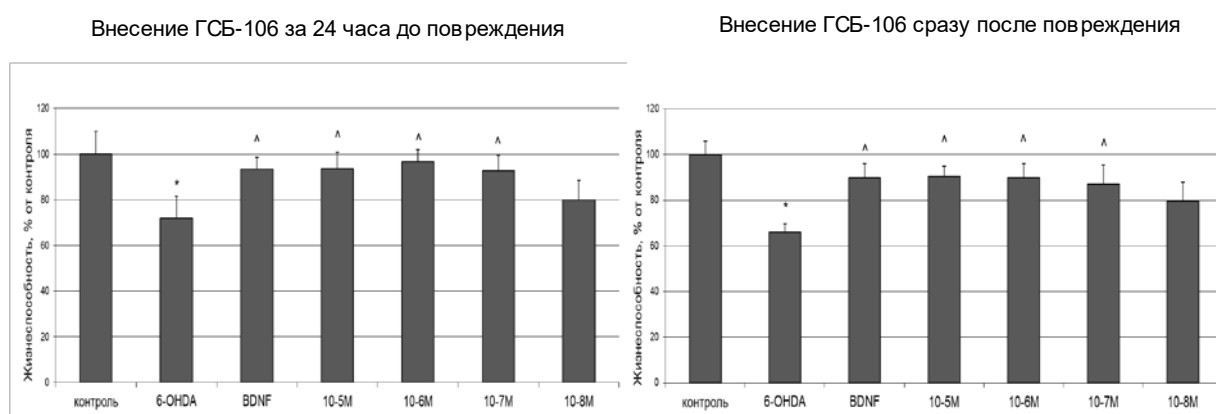
Таким образом, ГСБ-106 обладает защитным действием и в условиях глутаматной токсичности. Наличие протекторного эффекта на данной модели позволяет предполагать

активность этого соединения при лечении патологических состояний мозга, связанных с глутаматной эксайтотоксичностью.

Оценка нейропротекторного эффект ГСБ-106 на клеточной модели болезни Паркинсона в культуре клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y

Для моделирования болезни Паркинсона в культуре клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y использовали 6-гидроксидофамин. По литературным данным, механизмы нейротоксического действия 6-ОНДА включают образование активных форм кислорода при окислении нейротоксина с последующими процессами повреждения мембран митохондрий, белков, развитием стресса эндоплазматического ретикулума и гибели нейронов (Perier C., Vila M. // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012. 4:a009332; Dias V., Junn E., Mouradian M.M. // *J. Park. Dis.* 2013. Vol. 3, Issue 4. P. 461–491).

На клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y при повреждении их нейротоксином 6-ОНДА, ГСБ-106 проявлял защитный эффект в конечных концентрациях 10^{-5} - 10^{-7} М при внесении за 24 часа до 6-ОНДА и после повреждения клеток.



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с последующем тесту по Данну): * – относительно контроля (100%); ^ – относительно повреждения 6-ОНДА.

Рисунок 10 – Нейропротекторный эффект ГСБ-106 на модели повреждения клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y нейротоксином 6-ОНДА (результаты МТТ-теста)

Таким образом, исследование дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 на клеточных моделях окислительного стресса, глутаматной токсичности и 6-гидроксидофаминового повреждения клеток показало наличие у него нейропротекторной активности, проявляемой в малых концентрациях. ГСБ-106 проявляет подобные нейротрофинам эффекты на клетках не только мышей, но и человека. Тот факт, что ГСБ-106 был эффективен на клеточной модели болезни Паркинсона, позволяет предполагать

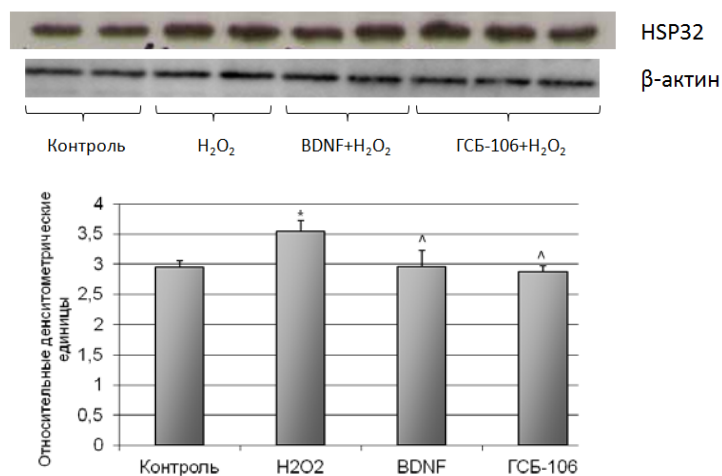
наличие потенциальной активности миметика 4-й петли BDNF при лечении этого заболевания.

Оценка влияния ГСБ-106 на синтез нейропротекторного белка гемоксигеназы-1 в культуре нейронов линии НТ-22 на модели окислительного стресса

Известно, что гемоксигеназа-1 (HSP32) является стресс-индуцибельным белком, осуществляющим защиту клетки от окислительного стресса (Wang L., Lou W., Zhang Y. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023. Vol. 64, №15. Article 6. P. 1-14).

Влияние BDNF и его димерного аналога ГСБ-106 на синтез гемоксигеназы-1, индуцированный окислительным стрессом, было изучено на культуре гиппокампальных нейронов линии НТ-22.

Данные, представленные на рисунке 11, показывают, что окислительный стресс приводит к достоверному увеличению синтеза гемоксигеназы-1 по сравнению с контролем (Контроль – $2,96 \pm 0,11$ О.Д.Е; H₂O₂ – $3,54 \pm 0,18$ О.Д.Е). При внесении BDNF и ГСБ-106 (10^{-8} М) (BDNF – $2,97 \pm 0,26$ О.Д.Е; ГСБ-106 – $2,88 \pm 0,11$ О.Д.Е) наблюдается снижение содержания гемоксигеназы-1 по сравнению с окислительным стрессом.



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни): * – относительно контроля; ^ – относительно повреждения перекисью водорода.

Рисунок 11 – Синтез HO-1 (HSP32) в культуре нейронов линии НТ-22 при внесении BDNF и ГСБ-106 сразу после отмывки перекиси водорода (оригинальный Вестерн-блот и результаты его денситометрии)

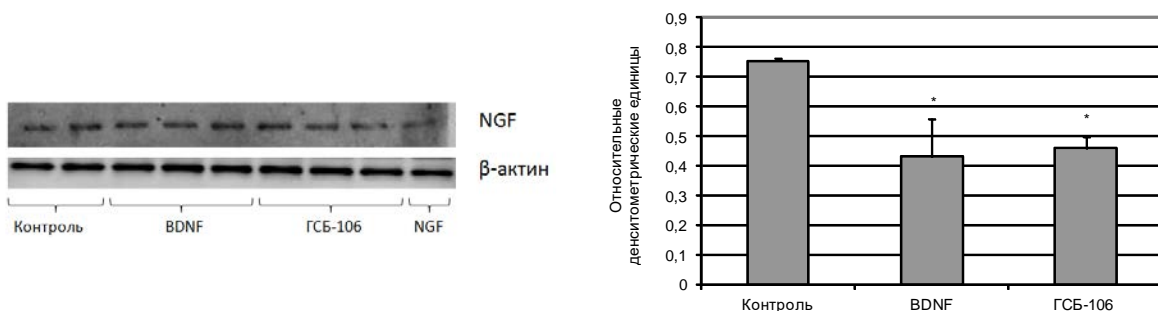
Известно, что гиперпродукция гемоксигеназы-1 может приводить к развитию внутриклеточного окислительного стресса за счет накопления свободного Fe²⁺, который не успевает включаться в синтез белка биливердина, обладающего антиоксидантными свойствами. Этот процесс, в конечном итоге, может вызывать повреждение клетки и/или

её гибель (Grochot-Przeczek A., Dulak J., Jozkowicz A. // *Clin. Sci.* 2012. Vol. 122, № 3. P. 93–103). Можно предположить, что ограничение повреждающего действия H_2O_2 за счет снижения содержания HO-1 после внесения BDNF и ГСБ-106 является одним из звеньев молекулярного механизма их нейропротекторного действия.

Влияние ГСБ-106 на содержание фактора роста нервов NGF в культуре клеток линии НТ-22

В клетке существует определенный баланс между содержанием нейротрофинов. Изменение уровня одного влечет за собой изменения в содержании других. Очень высокие уровни нейротрофинов могут быть потенциальными повреждающими факторами для нейронов (Karchewski L.A., Gratto K.A., Wetmore C., Verge V.M. // *Eur J Neurosci*, 2002. Vol. 16, Issue 8. P. 1449-1462.). Мы предположили, что ГСБ-106, подобно BDNF может оказывать влияние на содержание NGF.

В ходе исследования обнаружено, что BDNF и ГСБ-106 достоверно снижают содержание NGF в культуре нейронов линии НТ-22 по сравнению с контролем (Контроль – $0,76 \pm 0,01$ О.Д.Е; BDNF – $0,43 \pm 0,13$ О.Д.Е; ГСБ-106 – $0,46 \pm 0,04$ О.Д.Е).



Примечание – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни): * – относительно контроля.

Рисунок 12 – Содержание NGF после внесения BDNF и ГСБ-106 в культуре клеток линии НТ-22 (оригинальный Вестерн-блот и результаты его денситометрии)

Снижение содержания NGF может быть обусловлено модулирующим действием BDNF на рецептор p75, который находится во взаимодействии с TrkA рецептором NGF. (Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol 220. P. 121-164) Дипептидный миметик BDNF – ГСБ-106 обладает однонаправленным с ним действием на содержание NGF. Механизм этого действия может быть сходен с регуляторным механизмом BDNF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе в экспериментах *in vitro* на модели окислительного стресса было установлено наличие нейропротекторного эффекта только у димерных миметиков 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106) петель BDNF, мономерные же миметики не оказывали защитного действия. Далее для соединений с нейропротекторным действием (ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201) было изучено влияние на фосфорилирование специфического для BDNF рецептора TrkB и активацию пострецепторных сигнальных путей – PI3K/Akt, MAPK/Erk и PLC γ . Показано, что ГСБ-106, ГСБ-214 и ГТС-201 являются, подобно BDNF, агонистами тирозинкиназного рецептора TrkB. Однако, были выявлены различия в активации путей трансдукции сигнала. Установлено, что миметик 4-й петли ГСБ-106 активировал все три сигнальных пострецепторных пути. В отличие от него, миметик 1-й петли ГСБ-214 активировал только PI3K/Akt-киназый и PLC γ и не активировал MAPK/Erk-киназый путь, а миметик 2-й петли – активировал MAPK/Erk-киназый путь и PLC γ , но не влиял на фосфорилирование PI3K/Akt-киназного пути.

Поскольку ГСБ-106 был более активен по сравнению с другими миметиками на модели окислительного стресса, а также активировал все три пострецепторных сигнальных пути TrkB рецептора, была исследована и установлена его нейропротекторная активность в условиях глутаматной и 6-гидроксидофаминовой токсичности.

В данной работе показано, что одним из возможных молекулярных механизмов нейропротекторного действия BDNF и ГСБ-106 является ограничение гиперактивации системы гемоксигеназы-1 (HSP32) в условиях окислительного стресса. Продемонстрировано регуляторное влияние BDNF и ГСБ-106 на содержание фактора роста нервов NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22.

В результате проведенных экспериментов для дальнейших доклинических исследований был отобран перспективный нейропротектор – димерный дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейтрофического фактора ГСБ-106. К настоящему времени ГСБ-106 прошёл полный цикл доклинических исследований.

ВЫВОДЫ

1. На модели окислительного стресса димерные дипептидные миметики 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106) петель BDNF обладали цитопротекторным действием при внесении в культуру гиппокампальных клеток линии HT-22 сразу после повреждения. Мономерные миметики 1-й (ГСБ-207) и 4-й (ГСБ-104) петель BDNF не проявляли нейропротекторную активность.

2. Выявлено, что димерные дипептидные миметики 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106) петель BDNF не вызывали гиперпролиферацию гиппокампальных клеток линии HT-22.

3. Показано, что при наличии у соединений, полученных на основе различных петлеобразных участков нейротрофина, способности фосфорилировать рецептор TrkB имеются существенные различия в активации путей трансдукции сигнала: миметик 4-й петли ГСБ-106 активировал PI3K/Akt и MAPK/Erk, миметик 1-й петли ГСБ-214 – PI3K/Akt, а миметик 2-й петли – MAPK/Erk. Установлено, что все три димерных дипептидных миметика BDNF активировали PLC γ .

4. Продемонстрировано нейропротекторное действие соединения-лидера – ГСБ-106 в условиях глутаматной токсичности на культуре гиппокампальных клеток линии HT-22 и 6-гидроксидофаминовой нейротоксичности в клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y.

5. Показано, что ГСБ-106, подобно BDNF, в культуре клеток линии HT-22 ограничивал вызванную окислительным стрессом гиперактивацию системы белка теплового шока гемоксигеназы-1.

6. Выявлено однонаправленное регуляторное влияние BDNF и ГСБ-106 на содержание фактора роста нервов NGF в культуре гиппокампальных клеток линии HT-22.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется дальнейшая разработка дипептидного миметика 4-й петли мозгового нейротрофического фактора BDNF – ГСБ-106 в качестве нейропротекторного лекарственного средства с нейротрофиноподобным механизмом действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Гудашева, Т.А. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора / Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, С.В. Помогайбо, **И.О. Логвинов**, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова // Биоорганическая химия. – 2012. – Т. 38, №3. – С. 280-290.

2. **Логвинов, И.О.** Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в экспериментах *in vitro* / **И.О. Логвинов**, Т.А. Антипова, Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, П.И. Антипов, С.Б. Середенин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, №3. – С. 319-322.

3. Гудашева, Т.А. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического

фактора ГСБ-106 активирует TrkB, Erk, Akt и способствует выживаемости нейронов *in vitro* / Т.А. Гудашева, **И.О. Логвинов**, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин // Доклады Академии наук. – 2013. – Т. 451, №5. – С. 1-4.

4. Тарасюк, А.В. Анализ зависимости структура-активность в ряду аналогов ГСБ-106-дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора / А.В. Тарасюк, Т.А. Гудашева, Н.М. Сазонова, П.И. Антипов, Д.В. Курилов, П.Ю. Поварнина, **И.О. Логвинов**, Т.А. Антипова // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, №2. – С. 142-156.

5. Гудашева, Т.А. Анализ зависимости антидепрессивного действия лигандов рецепторов TrkB от активации MAP-киназного пути / Т.А. Гудашева, **И.О. Логвинов**, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин // Доклады Академии наук. – 2015. – Т. 460, №3. – С. 346-348.

6. Gudasheva, T.A. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats / Т.А. Gudasheva, P. Povarnina, **I.O. Logvinov**, T.A. Antipova, S.B. Seredenin // Drug Design, Development and Therapy. – 2016. – Vol. 10. – P. 3545-3553.

7. Гудашева, Т.А. Дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF активируют PLC- γ 1 / Т.А. Гудашева, **И.О. Логвинов**, С.В. Николаев, Т.А. Антипова, П.Ю. Поварнина, С.Б. Середенин // Доклады Академии наук. Науки о жизни. – 2020. – Т. 494, №1. – С. 486-490.

8. **Логвинов, И.О.** Оценка пролиферативной активности дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора *in vitro* / И.О. Логвинов, С.В. Николаев, Т.А. Антипова // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2025. – №3. – С. 9-12.

Патенты:

Патент № 2559880 С1 Российская Федерация, МПК С07К 5/062 (2006.01), А61К 38/05 (2006.01), А61Р 25/28 (2006.01). Замещенный бисдипептид с нейропротективным и антидепрессивным эффектом / С.Б. Середенин, Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, Н.М. Сазонова, Т.А. Антипова, **И.О. Логвинов**, П.Ю. Поварнина, Т.А. Воронина, патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заявка № 2014124855, дата подачи: 18.06.2014, опубликовано: 20.08.2015 Бюл. №23.

Тезисы:

1. **Логвинов, И.О.** Нейропротекторный эффект пептидного миметика BDNF – ГСБ-106 *in vitro* (на культуре клеток) / **И.О. Логвинов**, Т.А. Антипова, А.В. Тарасюк, Т.А. Гудашева // Материалы 5-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», 1-4 июня 2010 г., Москва. – Москва, 2010. - С. 58.
2. **Логвинов, И.О.** Нейропротекторный эффект ГСБ-106 *in vitro* / **И.О. Логвинов**, Т.А. Антипова, А.В. Тарасюк, Т.А. Гудашева // «Медицинский академический журнал». – 2010. – Т. 10, №5. – С. 165.
3. **Logvinov, I.O.** Neuroprotective properties of low molecular weight dipeptide analogue of BDNF – GSB-106 in cell culture / **I.O. Logvinov**, Т.А. Antipova, А.V. Tarasiuk, Т.А. Gudasheva // «The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology». – 2011. – Vol. 21, Supp. 2. – P. 126.
4. Tarasiuk, A.V. A novel active small mimetic of brain-derived neurotrophic factor: bis-(N-monosuccinyl-seryl-lysine) hexamethylenediamide / A.V. Tarasiuk, **I.O. Logvinov**, P.Y. Povarnina, Т.А. Antipova, Т.А. Gudasheva // «The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology». – 2011. – Vol. 21, Supp. 2. – P. 174.
5. **Logvinov, I.O.** Neuroprotective effect of dipeptide analogue of BDNF – GSB106 *in vitro* and its influence on the synthesis of heme oxygenase-1 / **I.O. Logvinov**, Т.А. Antipova, А.V. Tarasiuk, Т.А. Gudasheva, S.B. Seredenin // Abstracts of the XIX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 11-14 december 2011, Shanghai, China. – P. 209.
6. **Логвинов, И.О.** Нейропротективные свойства низкомолекулярных дипептидных аналогов BDNF – ГСБ-106 и ГСБ-214 на культуре клеток при моделировании окислительного стресса / **И.О. Логвинов**, А.В. Тарасюк, Т.А. Антипова // Материалы IV Съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», 18-21 сентября 2012 г., Казань. – Казань, 2012. – С. 118.
7. Тарасюк, А.В. Синтезирован димерный дипептидный миметик 1-й петли нейротрофина BDNF, обладающий нейропротективной и лишенный антидепрессивной активности / А.В. Тарасюк, П.Ю. Поварнина, **И.О. Логвинов** // Материалы IV Съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», 18-21 сентября 2012 г., Казань. – Казань, 2012. – С. 178.
8. **Logvinov, I.O.** GSB-106, low molecular weight dipeptide analogue of BDNF, protected cells via the TrkB, Akt, Erk 1/2 activation / **I.O. Logvinov**, Т.А. Antipova, А.V. Tarasiuk, Т.А. Gudasheva, S.B. Seredenin // «European Neuropsychopharmacology». – 2014. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. 221-222.

9. **Logvinov, I.O.** Dimeric dipeptide mimetics of the BDNF loop 4 and loop 1 activate TrkB with different patterns of intracellular signal transduction / **I.O. Logvinov**, T.A. Antipova, A.V. Tarasiuk, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin // «European Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 260-261.

10. **Логвинов, И.О.** Нейропротекторная активность дипептидных миметиков 1-й и 4-й петель BDNF *in vitro* / **И.О. Логвинов**, Т.А. Антипова, А.В. Тарасюк, Т.А. Гудашева // Материалы 6-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам», 9-13 ноября 2015 г., Москва// «Экспериментальная и клиническая фармакология»: приложение. – Москва, 2015. – С. 41-42.

11. **Логвинов, И.О.** Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГТС-201 обладает нейропротекторной активностью и селективно активирует MAPK/ERK сигнальный путь / **И.О. Логвинов**, А.В. Тарасюк, С.В. Круглов, П.И. Антипов, Т.А. Антипова, Т.А. Гудашева // Материалы V Съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», 14-18 мая 2018 г., Ярославль. – Ярославль, 2018. – С. 145.

12. **Logvinov, I.O.** Low-molecular mimetic of BDNF loop 2 protected neurons against oxidative stress via the TrkB and MAPK/Erk activation / **I.O. Logvinov**, T.A. Antipova, A.V. Tarasiuk, S.V. Kruglov, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin// «European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 286.