

Антипова Т.А., Николаев С.В., Антипов П.И., Гудашева Т.А.

**Влияние низкомолекулярного миметика фактора роста нервов
ГК-2 на содержание BDNF в культуре гиппокампальных клеток
линии HT-22**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени
В.В. Закусова», г. Москва, Россия.

Многочисленные литературные данные показывают, что фактор роста нервов NGF вовлечен в патогенез нейродегенеративных заболеваний. Однако, ввиду ряда ограничений его внедрение в фармакотерапию затруднительно. Поэтому в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова был синтезирован димерный замещенный дипептид, миметик 4-й петли NGF ГК-2. Исследование действия ГК-2 на клеточных моделях болезни Паркинсона: МРTP- и 6-гидроксидофамининдуцированного повреждения показало наличие у данного низкомолекулярного пептидного миметика фактора роста нервов нейротрофической активности, проявляемой в малых концентрациях и сходной с активностью самого NGF [1]. Из литературы хорошо известно, что дофаминэргические нейроны не экспрессируют специфические для NGF TrkA рецепторы, однако в этих нейронах присутствуют специфические для другого нейротрофина BDNF рецепторы TrkB [2]. Мы предположили, что ГК-2, подобно NGF может оказывать влияние на содержание BDNF. Поэтому антипаркинсоническое действие ГК-2 может быть связано с увеличением уровня BDNF, который путем взаимодействия с TrkB-рецепторами может оказывать защитное действие на дофаминэргические нейроны.

Целью данной работы было исследование содержания BDNF в гиппокампальных клетках HT-22 после внесения ГК-2.

Материалы и методы исследования. Иммуортиализованные клетки гиппокампа мыши линии HT-22 рассеивали на чашки Петри, обработанные поли-D-лизином (BD Biosciences, США; 5 мкг/см²) с плотностью 20 тыс/см² в среде DMEM (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 5% телячьей эмбриональной сыворотки (Gibco Life Technologies, США) и 2 mM L-глутамин (ICN, Германия), и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ до образования монослоя. ГК-2 вносили в конечной концентрации 10⁻⁸ M. В качестве положительного контроля использовали NGF в конечной концентрации 100 нг/мл (~10⁻⁹ M). Пробы анализировали через 24 часа после внесения пептида или NGF методом Вестерн-блот анализа с использованием специфических антител к BDNF. Для оценки межгрупповых различий при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Данные считались достоверными при $p \leq 0,05$. Данные представлены в $m \pm s.d$.

Результаты. Установлено, что ГК-2 (10⁻⁸ M), аналогично NGF, вызывал достоверное увеличение уровня BDNF (Контроль – 2,3 ± 0,1 о.д.е (относительные денситометрические единицы), ГК-2 – 3,2 ± 0,7 о.д.е, NGF – 3,7 ± 0,3 о.д.е., $p \leq 0,05$), что может быть одним из механизмов его протекторного действия в отношении дофаминовых нейронов и защитного эффекта при болезни Паркинсона.

Вывод. Данные результаты свидетельствуют, что ГК-2 имитирует свойство NGF увеличивать содержание BDNF и дополнительно определяет целесообразность последующего изучения ГК-2 на моделях болезни Паркинсона.

Литература

1. Антипова Т.А., Николаев С.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Исследование *in vitro* нейропротекторных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов человека ГК-2 (h) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 2. – С.8-11.
2. Berg-von der Emde K., Dees W.L., Hiney J.K., et al. Neurotrophins and the neuroendocrine brain: different neurotrophins sustain anatomically and functionally segregated subsets of hypothalamic dopaminergic neurons // J. Neurosci. – 1995. – Vol.15, №6. – P. 4223-4237.