

*Логвинов И.О., Николаев С.В., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М.,  
Антипов П.И., Антипова Т.А., Гудашева Т.А.*

**Оценка пролиферативной активности дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора *in vitro***  
ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Российская  
Федерация

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) относится к семейству нейротрофинов. Благодаря своей способности увеличивать выживаемость нейронов, нейротрофины рассматриваются как перспективные

нейропротекторные средства. BDNF особенно привлекателен в этом отношении, так как он регулирует развитие нейронов, синаптическую пластичность, нейрогенез и другие важные функции центральной нервной системы, улучшает выживание нейронов. Нарушение физиологической нормы содержания BDNF сопровождается многими нейродегенеративными и психические заболевания. Из литературных данных также известно, что BDNF может способствовать пролиферации и выживанию опухолевых клеток, и вызывать метастазирование путем подавления апоптоза в клетках различных типов. Поэтому исследование влияния BDNF и его миметиков на пролиферацию клеток представляется очень важной задачей. В рамках развития новой группы нейропротекторов с антидепрессивной активностью в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова на основе гипотезы о том, что фармакофорными участками нейротрофинов являются бета-изгибы их шпилькообразных петель, были синтезированы димерные дипептидные миметики 1-й, 2-й и 4-й петли BDNF – ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-моносулцинил-метионил-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-моносулцинил-серил-лизина) соответственно.

**Цель** настоящей работы состояла в оценке пролиферативной активности BDNF и его миметиков для исключения эффекта гиперпролиферации.

**Материалы и методы.** Пролиферативную активность исследуемых соединений определяли с использованием МТТ-теста. Гиппокампальные нейроны линии НТ-22 инкубировали с ГСБ-214, ГТС-201, ГСБ-106 в диапазоне концентраций  $10^{-5}$  –  $10^{-8}$ М или BDNF (положительный контроль) (50 нг/мл) в течение 48 и 72 часов. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса с последующим тестом по Данну (ANOVA).

**Результаты.** Для оценки пролиферации был выбран МТТ-тест, так как он характеризуется близкой корреляцией между количеством жизнеспособных клеток и содержанием формазана. Метод основан на способности клеточных оксидоредуктаз восстанавливать желтую соль 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) до формазана, накапливающегося в результате этой реакции в цитоплазме живых клеток. Адекватность данного метода для оценки пролиферации была показана в ряде публикаций, в которых сопоставлялись результаты, полученные с использованием различных методов. Анализ пролиферативной активности показал, что при инкубации с BDNF в конечной концентрации 50 нг/мл в течение 48 или 72 часов показатель жизнеспособности гиппокампальных клеток НТ-22 не отличался

от контрольных значений. Это свидетельствует об отсутствии пролиферативного эффекта BDNF в данных условиях. Аналогичные результаты были получены и для ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 в конечных концентрациях  $10^{-5}$  –  $10^{-8}$ М. Достоверных отличий от контрольных значений выявлено не было через 48 или 72 часа культивирования клеток НТ-22 в присутствии миметиков BDNF.

**Заключение.** Таким образом, в экспериментах *in vitro* с помощью МТТ-теста установлено, что BDNF и его димерные дипептидные миметики, созданные на основе бета-изгибов его 1-й петли (ГСБ-214), 2-й петли (ГТС-201) и 4-й петли (ГСБ-106), не обладают пролиферативной активностью при инкубации с гиппокампальными нейронами НТ-22 в интервале времени 48 или 72 часа. Различий в пролиферативном эффекте у изученных дипептидов выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейропротекторная активность миметиков BDNF, показанная нами ранее на культуре клеток НТ-22, не связана с активацией пролиферативных процессов.