



Димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF, потенциальный антидепрессант с новым механизмом действия

Гудашева Т. А., Поварнина П. Ю., Тарасюк А. В., Жердев В. П., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Представлен обзор собственных работ, посвящённых конструированию, синтезу и фармакологическому изучению оригинального димерного дипептидного миметика 4-й петли мозгового нейротрофического фактора гексаметилендиамида бис-(*N*-моносукцинил-L-серил-L-лизина (ГСБ-106)). Это соединение было сконструировано с использованием авторской технологии создания низкомолекулярных миметиков нейротрофинов и проявило выраженную антидепрессантоподобную активность при системном введении, включая пероральное. Приводятся данные о фармакологических свойствах ГСБ-106 *in vitro* и *in vivo*, его механизме действия, о создании и изучении эффектов таблетированной лекарственной формы дипептида, о результатах токсикологических и фармакокинетических исследований.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор; BDNF; TrkB; дипептидный миметик; ГСБ-106; нейропротекторная активность; антидепрессантоподобная активность

Для цитирования:

Гудашева Т. А., Поварнина П. Ю., Тарасюк А. В., Жердев В. П., Дурнев А. Д. Димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF, потенциальный антидепрессант с новым механизмом действия. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):3–16. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-3-16>. EDN: KGXWCF

Поступила: 03.11.2024. **В доработанном виде:** 03.12.2024. **Принята к печати:** 17.12.2024. **Опубликована:** 30.12.2024.

Dimeric dipeptide mimetics of BDNF loop 4 are potential antidepressants with novel mechanisms of action

Tatiana A. Gudashева, Polina Yu. Povarnina, Alexey V. Tarasyuk, Vladimir P. Zherdev, Andrei D. Durnev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

This review covers original research focused on the design, synthesis, and pharmacological evaluation of an innovative dimeric dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) loop 4 bis-(*N*-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) hexamethylenediamide (GSB-106). Developed using a proprietary approach for creating low-molecular-weight neurotrophin mimetics, GSB-106 displayed marked antidepressant-like activity following systemic and oral administration. The article details its pharmacological properties *in vitro* and *in vivo*, mechanism of action, development of a tablet form of the dipeptide, and findings from toxicological and pharmacokinetic studies.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor; BDNF; TrkB; dipeptide mimetic; GSB-106; neuroprotective activity; antidepressant-like activity

For citations:

Gudashева TA, Povarnina PYu, Tarasyuk AV, Zherdev VP, Durnev AD. Dimeric dipeptide mimetics of BDNF loop 4 are potential antidepressants with novel mechanisms of action. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):3–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-4-3-16>. EDN: KGXWCF

Received: 03.11.2024. **Revision received:** 03.12.2024. **Accepted:** 17.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

По данным ВОЗ, 3,8 % населения земли (около 280 млн человек) страдают депрессией (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>). В настоящее время в фармакотерапии депрессии применяются моноаминергические препараты, такие как ингибиторы обратного захвата моноаминов (трициклические и тетрациклические антидепрессанты — amitриптилин, имипрамин, дезипрамин и др.), се-

лективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин, сертралин и др.), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, венлафаксин и милнаципран), ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (бупропион). Эффекты моноаминергических антидепрессантов достигаются при их длительном применении (недели и месяцы), при этом около 30 % людей остаются резистентными [1]. Кроме того, эти препараты могут вызывать развитие серьёзных побоч-

ных эффектов, таких как сонливость или бессонница, мигрень, желудочно-кишечные расстройства, расстройства аппетита, половая дисфункция, повышение риска суицида [2, 3].

В настоящее время большое внимание уделяется быстродействующим антидепрессантам, антагонистам NMDA-рецепторов, из которых S-кетамин в виде назального спрея был одобрен FDA для клинического применения. Препараты этого класса эффективны даже в случае лекарственно-резистентной депрессии, однако на настоящий момент недостаточно данных об их долгосрочной эффективности и безопасности [4].

Во всём мире продолжают исследования по созданию новых антидепрессантов, превосходящих по эффективности и безопасности существующие препараты. Клинические исследования в качестве потенциальных антидепрессантов в настоящее время проходят моноаминергические препараты (например ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина Ансофаксин), психоделики (псилоцибин), глутаматергические препараты (среди которых антагонист NMDA рецепторов AXS-05 и модулятор NMDA рецепторов тетрапептид Apimostinel), аналоги нейростероидов (аллопрегнонолон), модуляторы сестринов (активатор mTORC1 аналог лейцина NV-5138) и другие [5, 6].

Патогенез депрессии тесно связан с нейротрофическим BDNF (brain-derived neurotrophic factor, мозговой нейротрофический фактор) и его специфическими тирозинкиназными TrkB рецепторами. BDNF является одним из основных регуляторов нейропластичности мозга, в том числе в лимбических структурах, дегенеративные изменения в которых, в особенности гиппокампе и префронтальной коре, ассоциированы с депрессией [7]. Установлено, что BDNF играет центральную роль в регуляции гиппокампального нейрогенеза [8], одного из основных компонентов нейропластичности, а также стимулирует нейрогенез и в других областях мозга [9]. BDNF способствует поддержанию жизнеспособности серотонинергических нейронов, стимулирует синтез серотонина, регулирует серотониновую нейротрансмиссию [10].

Показано, что депрессия ассоциирована со снижением содержания BDNF в плазме крови, а лечение антидепрессантами приводит к его восстановлению [11, 12]. Сниженное содержание BDNF и TrkB рецепторов выявлено в префронтальной коре и гиппокампе у жертв суицида [13, 14]. Антидепрессантоподобные эффекты BDNF выявлены в большом количестве экспериментальных исследований, причём они проявляются даже при остром введении нейротрофина [15, 16]. Следует отметить, что эффекты классических антидепрессантов, а также кетамина, по крайней мере частично опосредованы активацией TrkB рецепторов. Так, трансгенные мыши с дефицитом TrkB в головном мозге нечувствительны к действию антидепрессантов [17, 18]. На примере ряда моноаминергических

антидепрессантов и кетамина установлено прямое связывание с трансмембранным доменом TrkB рецепторов, которое приводит к транслокации рецепторов из внутриклеточных депо на цитоплазматическую мембрану, где они становятся доступными для взаимодействия с BDNF [19].

В связи с вышеизложенным модуляция BDNF/TrkB сигналинга рассматривается как перспективная терапевтическая стратегия для лечения депрессии. Применение полноразмерного BDNF в клинике ограничено его быстрой биодegradацией, низкой способностью проникать через биологические барьеры и риском развития нежелательных побочных эффектов [20]. Так, клинические исследования BDNF как средства лечения бокового амиотрофического склероза были прекращены в связи с его недостаточной эффективностью в низких дозах и развитием побочных эффектов при повышении доз [21, 22].

Попытки создания фармакологически пригодных миметиков BDNF пептидной и непептидной природы предпринимаются рядом зарубежных исследовательских групп [23–25]. В одном из таких соединений агонист TrkB-рецепторов 7,8-дигидроксифлавонол продемонстрировал антидепрессантоподобную активность при системном введении в тестах и моделях на грызунах, не уступающую по выраженности активности кетамина [26, 27]. Антидепрессантоподобная активность была выявлена у положительных модуляторов TrkB рецепторов производных триазинтриона при подкожном введении в тесте вынужденного плавания на мышах [28].

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» был предложен оригинальный подход для конструирования димерных дипептидных миметиков нейротрофинов, основанный на предположении, что основными фармакофорами при взаимодействии с Trk рецепторами являются наиболее экспонированные дипептидные фрагменты β-изгибов шпилькообразных петель нейротрофинов [29, 30]. С помощью этого подхода был получен миметик 4-й петли BDNF соединение ГСБ-106.

Данный обзор посвящён получению и изучению фармакологических эффектов ГСБ-106.

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Конструирование и синтез дипептида ГСБ-106 / Construction and synthesis of dipeptide GSB-106

Подобно другим членам нейротрофинового семейства, полипептид BDNF представляет собой симметричный гомодимер, мономерные единицы которого содержат 7 бета-тяжей, образующих три антипараллельных листа. β-тяжи связаны четырьмя экспонированными наружу нерегулярными участками, называемыми петлями, три из которых, петли 1

(остатки 28–36), 2 (43–49) и 4 (92–98), являются бета-поворотными, а 3-я петля (остатки 59–75) представляет собой серию из трёх последовательных изгибов, включающих обратный бета-поворот (остатки 72–75) [31].

Для конструирования миметика 4-й петли BDNF был применён оригинальный подход, апробированный в нашем Центре ранее при получении дипептидных миметиков фактора роста нервов [29] и состоящий в получении амидов N-ацилдипептидов, которые в растворе часто воспроизводят конформацию бета-изгиба, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью.

В связи с отсутствием в литературе кристаллической структуры гомодимера BDNF при конструировании его миметиков мы основывались на кристаллической структуре гетеродимера BDNF/NT-3 (PDB ID: 1bnd, рис. 1). Путём визуального анализа этой структуры нами было обнаружено, что наиболее экспонированным является бета-изгиб 4-й петли BDNF -Asp⁹³-Ser⁹⁴-Lys⁹⁵-Lys⁹⁶- и особенно его центральный фрагмент, предположительно занимающий геометрически наиболее выгодное для взаимодействия с рецептором положение. Поэтому в качестве основы для моделирования была выбрана последовательность этого бета-изгиба, и его центральный фрагмент -Ser⁹⁴-Lys⁹⁵- был полностью сохранён.

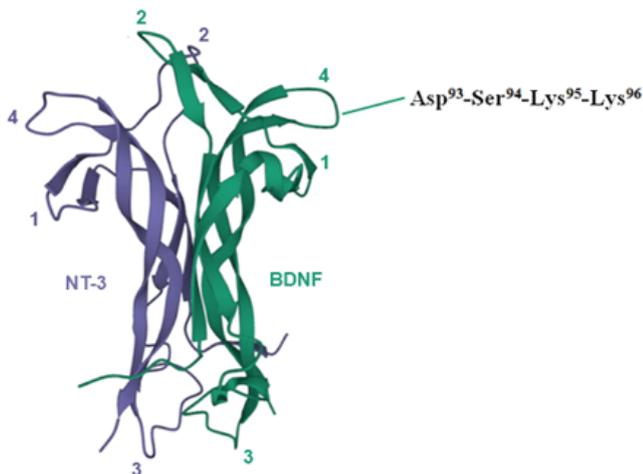


Рис. 1. Структура гетеродимера BDNF/NT-3 (PDB ID: 1bnd) [31]

Fig. 1. Structure of the BDNF/NT-3 heterodimer (PDB ID: 1bnd) [31]

Примечания: указаны петли 1, 2, 4 нейротрофинов BDNF и NT-3, а также аминокислотная последовательность бета-изгиба 4-й петли BDNF.

Notes: the 1st, 2nd, and 4th loops of the BDNF and NT-3 neurotrophins are labeled, along with the amino acid sequence of the BDNF loop 4 β -turn.

Предшествующий этому фрагменту аминокислотный остаток Asp заменяли его биоизоостером — остатком янтарной кислоты (HO-Suc-). Последующий за дипептидным фрагментом остаток заменяли амидной

группой. Цели эти двух замен — стабилизация конформации β -изгиба, увеличение устойчивости соединения к действию пептидаз, а также удешевление синтеза.

Основываясь на данных о взаимодействии нейротрофина BDNF с TrkB-рецептором в гомодимерной форме, два миметика β -изгиба 4-й петли были соединены по С-концу гексаметилендиаминовым спейсером. Такая длина спейсера была выбрана на основе предыдущих исследований по димерным дипептидным миметикам NGF [32].

Таким образом был сконструирован димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)).

Дипептид ГСБ-106 был синтезирован четырьмя разными методами классического пептидного синтеза в растворе, из которых был выбран оптимальный [33].

Синтез методами I и II основывался на Boc/Z(Bzl) — стратегии защитных групп и включал 8 стадий: 1) и 2) получение активированных эфиров защищённых лизина и серина; 3) конденсация активированного эфира лизина с гексаметилендиамином; 4) удаление Boc-защитной группы; 5) конденсация полученного деблокированного продукта с активированным эфиром серина; 6) второй ацидолиз (Boc-деблокирование); 7) ацилирование янтарным ангидридом; 8) удаление бензильных защитных групп с боковых функциональных групп серина и лизина каталитическим гидрогенолизом. Методы отличаются используемыми активированными эфирами — N-гидроксисукцинимидными или пентафторфениловыми.

Синтез методами III и IV основывался на Z/Boc — стратегии защитных групп и включал 10 стадий. Метод III: 1) получение гидразида Z-серина; 2) получение азиды Z-серина; 3) получение N-оксисукцинимидного эфира Z-Lys(Boc)-OH; 4) его конденсация с гексаметилендиамином; 5) удаление Z-группы с остатка лизина каталитическим гидрогенолизом; 6) конденсация бис-лизина с азидом Z-серина; 7) второй гидрогенолиз, удаление Z-группы с серина; 8) ацилирование янтарным ангидридом; 9) удаление Boc-группы с NεH — групп лизина; 10) перевод соединения в бессолевую форму.

Синтез методом IV (рис. 2), также как и метод III, включал 10 стадий, однако есть отличия на стадиях 1, 2 и 6: 1) получение Z-защищённого серина; 2) получение пентафторфенилового эфира Z-защищённого серина; 6) его конденсация с бис-лизинном с образованием димерного дипептида.

Общий выход по методу I составил 21 %, по методу II — 29 % в расчёте на защищённый лизин после очистки ГСБ-106 кристаллизацией. К преимуществам синтеза способами I и II относится использование гидрогенолиза на финальной стадии, что позволяет получать ГСБ-106 сразу в виде цвиттер-иона без использования ионообменных смол.

Синтез азидным методом (III) позволяет использовать серин, не защищённый по боковой OH-группе.

Это важно, т. к. введение защиты в боковую группу серина является трудоёмкой операцией, что приводит к значительному росту стоимости синтеза ГСБ-106. На завершающей стадии синтеза методом III трифторацетат ГСБ-106 переводили в свободное основание с помощью анионообменной смолы Amberlite IRA-410 в ОН-форме, затем очищали на катионообменной смоле в градиенте пиридин-ацетатного буфера с последующей лиофилизацией. Общий выход синтеза этим методом составил 44 %.

В синтезе способом IV трудномасштабируемый азидный метод заменён на метод активированных пентафторфениловых эфиров. Известно, что для свободного по гидроксильной группе Z-Ser-ОН проблемным является получение его N-оксисукцинимидного эфира, выход реакции составляет ~20 %, в то время как Z-Ser-OPfp удаётся получить с выходом ~90 %. Поэтому для введения в структуру остатка серина был выбран метод пентафторфениловых эфиров. Общий выход ГСБ-106 по методу IV составляет 62 % без заметной рацемизации, как и при других методах. На основе метода IV (см. рис. 2) был разработан лабораторный регламент получения дипептида ГСБ-106.

ГСБ-106 синтезировали исходя из коммерчески доступных энантимерно чистых H-L-Ser-ОН и Z-L-Lys(Вос)-ОН. На первой стадии получали активированные эфиры защищённых аминокислот. Активированный N-оксисукцинимидный эфир Z/Вос-защищённого лизина (I) получали с выходом 90 %, используя дициклогексилкарбодимид (ДЦГК) и N-гидроксисукцинимид, синтез вели в этилацетате при + 8 °С – +10 °С. N-Карбобензоксизащищённый серин (II) получали взаимодействием N-бензилоксикарбонилсукцинимид (ZOSu) с серином в смеси ацетон–вода в соотношении 1:1 в присутствии бикарбоната натрия при температуре 20–22 °С. Активированный пентафторфениловый эфир Z-Ser-OPfp (III) получали с выходом 81 %, используя ДЦГК и пентафторфенол, проводя синтез в этилацетате при 0 °С – +5 °С. Конденсация Z-Lys(Вос)-OSu (I) с гексаметилендиамином в ДМФА при комнатной температуре приводила к бис-продукту (IV) с выходом 93 %, который затем Z-деблокировали в условиях каталитического гидрогенолиза (10 % Pd/C). Взаимодействием пентафторфенилового эфира (III) и бис-лизина (V) в ДМФА получали (Z-Ser-Lys(Вос)-NH)₂(CH₂)₆ (VI). Бис-дипептид (VI) подвергали каталитическому гидрогенолизу (10 % Pd/C), затем ацилировали янтарным ангидридом в ДМФА, получая N-моносукцинимильное производное бис-дипептида (VIII) с выходом 95 %. Кислотный ацидолиз (трифторуксусная кислота) соединения (VIII) приводил к дитрифторацетату (IX), который обрабатывали анионообменной смолой, очищали на катионной смоле в градиенте пиридин-ацетатного буфера. Продукт лиофилизировывали и обрабатывали этанолом. Общий выход ГСБ-106 составлял 62 % в расчёте на исходный защищённый лизин.

Структура и диастереомерная чистота ГСБ-106 были подтверждены методами одномерной и двумерной ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР-спектроскопии. (М.м. (ГСБ-106) = 746,85, чистота = 96,4 % (ОФ ВЭЖХ), [α]_D²¹ = –44,3° (c = 1; H₂O), т.пл. = 153–161 °С (EtOH)) [33].

Фармакологическое изучение субстанции ГСБ-106 *in vitro* / Pharmacological study of the substance GSB-106 *in vitro*

Нейропротекторная активность. Дипептид ГСБ-106 в концентрациях 10⁻⁵–10⁻⁸ М в экспериментах защищал мышечные гиппокампальные нейроны линии НТ-22 от окислительного стресса с максимальным эффектом ~50 % от эффекта BDNF в его оптимальной концентрации 10⁻⁹ М (табл. 1) [34]. Нейропротекторный эффект дипептида был также выявлен на клетках НТ-22 в условиях глутаматной токсичности и на клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y в условиях 6-ОНДА — индуцированной токсичности, при этом в обоих случаях дипептид в концентрации 10⁻⁷ М проявлял такую же по выраженности активность, как и BDNF в концентрации 10⁻⁹ М (см. табл. 1) [34].

Таблица 1

Нейропротекторная активность ГСБ-106 на клеточных моделях нейротоксичности [34]

Table 1

Neuroprotective activity of GSB-106 in cellular models of neurotoxicity [34]

Условия эксперимента		BDNF (10 ⁻⁹ М)	ГСБ-106			
Повреждающий агент	Клетки		10 ⁻⁵ М	10 ⁻⁶ М	10 ⁻⁷ М	10 ⁻⁸ М
		Активность (МТТ–тест), %				
H ₂ O ₂	НТ-22	81*	–10	25*	24*	45*
Glu-ОН	НТ-22	72*	53*	30*	96*	120*
6-гидрокси-дофамин	SH-SY5Y	76*	77*	80*	74*	27

Примечания: Активность вычисляли по следующей формуле:

$$A = \frac{D_{\text{эксп}} - D_{\text{повр}}}{D_{\text{контр}} - D_{\text{повр}}} \times 100 \%, \text{ где } D_{\text{эксп}} \text{ — оптическая плотность рас-}$$

твора в опыте, $D_{\text{повр}}$ — оптическая плотность активного контроля (с повреждающим агентом), $D_{\text{контр}}$ — оптическая плотность пассивного контроля (без повреждающего агента). * $p < 0,05$ по сравнению с активным контролем (t-критерий Стьюдента).

Notes: Activity was calculated using the following formula: $A = (D_{\text{exp}} - D_{\text{pov}}) / (D_{\text{control}} - D_{\text{pov}}) \times 100 \%$, where D_{exp} is the optical density of the solution in the experiment, D_{pov} is the optical density of the active control (with the damaging agent), D_{control} is the optical density of the passive control (without the damaging agent). * $p < 0.05$ compared to the active control (Student's t-test).

На клетках SH-SY5Y, культивируемых в бессывороточной среде, ГСБ-106 оказывал нейропротекторное действие в концентрациях 10⁻⁹–10⁻⁵ М с максимальным эффектом 37 % от эффекта BDNF [35]. Методом Вестерн-блот анализа было установлено, что нейропротекторная активность ГСБ-106 ассоциирована,

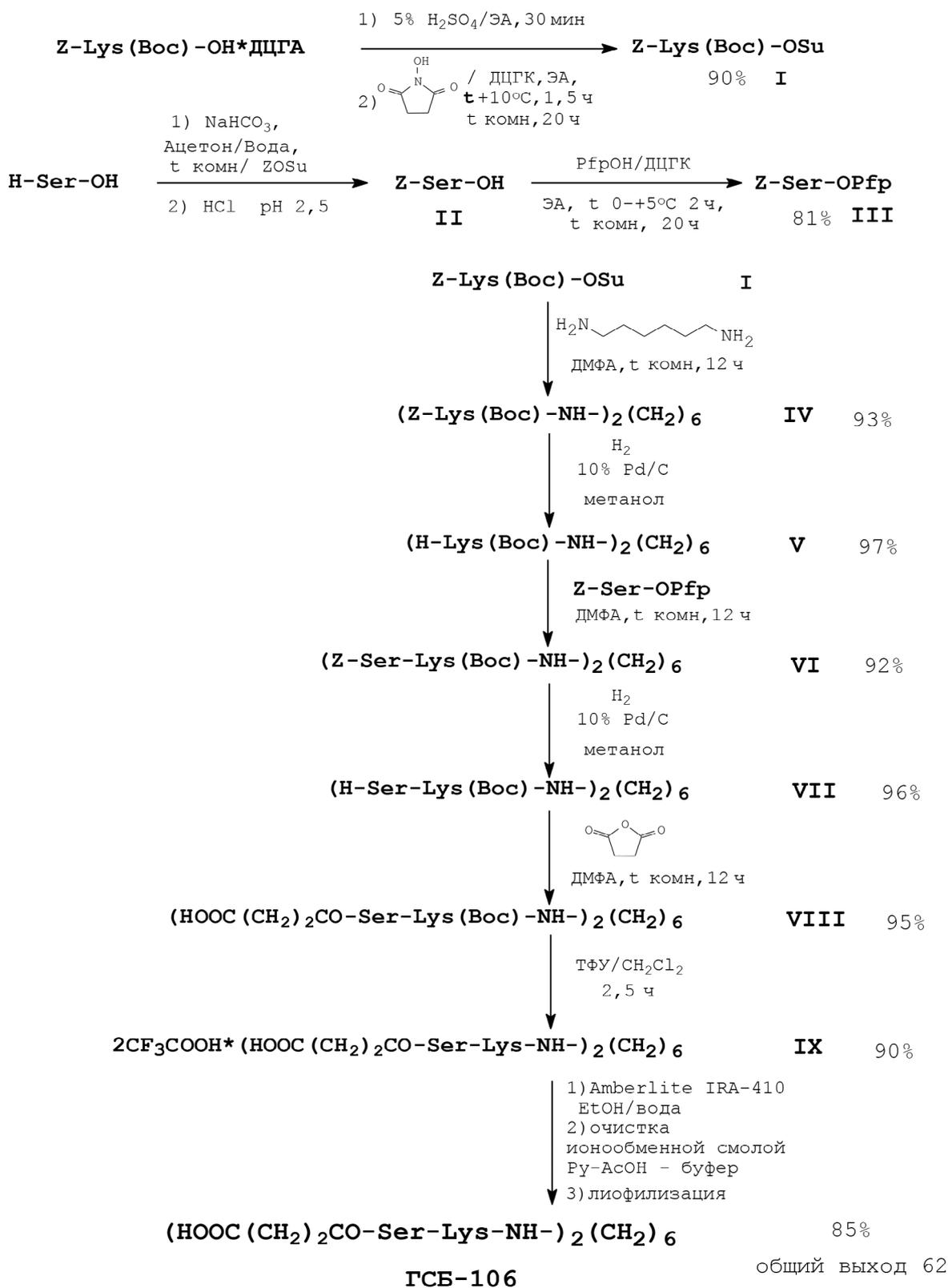


Рис. 2. Схема синтеза ГСБ-106 по Z/Boc — стратегии методом IV

Fig. 2. Synthesis scheme of GSB-106 using the Z/Boc strategy by the method IV

как и в случае BDNF, с TrkB-зависимыми антиапоптотическими механизмами, включая инактивацию про-апоптотического белка BAD ((Bcl-2 antagonist of cell death) и подавление активности GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 β), каспаз 9 и 3/7 [35].

Молекулярный механизм действия. На клетках линии HT-22 было установлено с помощью Вестерн-блот анализа, что ГСБ-106, подобно полноразмерному BDNF, активирует TrkB рецепторы и их основные пути трансдукции сигнала — PI3K/Akt, MAPK/ERK и PLC- γ [36, 37]. На клетках SH-SY5Y было показано, что ГСБ-106 способствует фосфорилированию TrkB рецепторов по тирозинам аутокаталитического домена (Tyr^{706/707}), а также по тирозинам, ответственным за запуск основных пострецепторных сигнальных каскадов — PI3K/Akt, MAPK/ERK (Tyr^{515/516}) и PLC- γ (Tyr⁸¹⁶) [35]. На тех же клетках, культивируемых в бессывороточной среде, было выявлено с помощью фармакологического ингибиторного анализа, что нейропротекторное действие ГСБ-106 обусловлено активацией Trk рецепторов и их PI3K/Akt и MAPK/ERK сигнальных путей [35]. Селективность взаимодействия ГСБ-106 с TrkB рецепторами была подтверждена с использованием клеток HT-22, нокаутных по генам *trka* или *trkb*: нейропротекторные эффекты дипептида в условиях окислительного стресса проявлялись только при наличии TrkB рецепторов [38]. Методом поверхностного плазмонного резонанса было показано, что предварительная инкубация TrkB с ГСБ-106 приводила к статистически значимому снижению сигнала оптического биосенсора при взаимодействии BDNF с TrkB, что свидетельствует в пользу прямого связывания ГСБ-106 с рецептором [39].

Антидепрессантоподобная активность субстанции ГСБ-106 / Antidepressant-like activity of the substance GSB-106

Дипептид ГСБ-106 при остром внутрибрюшинном (в/б) введении проявлял антидепрессантоподобную активность в дозах 0,1 и 1 мг/кг в тесте вынужденного плавания на мышах линии BALB/c с эффектом, составляющим около 30 % от эффекта трициклического антидепрессанта Имипрамина (25 мг/кг, в/б) [30]. На беспородных мышах в тесте вынужденного плавания ГСБ-106 был активен в тех же дозах, но только при субхроническом введении [40]. Антидепрессантоподобная активность ГСБ-106 также была выявлена в тесте вынужденного плавания в сосуде с вращающимися колесами по Номура на беспородных крысах (0,1 и 0,5 мг/кг, в/б, однократно) и в тесте подвешивания за хвост по Стеру на беспородных мышах (1 и 1,5 мг/кг, в/б, субхронически) [40]. Важно, что ГСБ-106 сохранял активность в тесте вынужденного плавания при пероральном (п/о) (14 дней) введении крысам в дозах 0,5–5 мг/кг, при этом его эффект по выраженности был сравним с эффектом трицикли-

ческого антидепрессанта amitriptилина (10 мг/кг, п/о, 14 дней) [41].

Антидепрессантоподобная активность ГСБ-106 была подтверждена на модели хронического умеренного непредсказуемого стресса на мышах BALB/c. Эта модель имеет высокую прогностическую (реакция на терапию антидепрессантами), доверительную (сходство с симптомами депрессии) и конструктивную (сходство с патофизиологическими механизмами депрессии) валидность [42]. Установлено, что ГСБ-106 при хроническом (26 дней) п/о введении (1 мг/кг) на фоне хронического (54 дня) стресса полностью противодействует развитию депрессивноподобного состояния в тесте вынужденного плавания [43].

Антидепрессантоподобная активность ГСБ-106 в лекарственном препарате / Antidepressant-like activity of GSB-106 in a medicinal product

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» разработан таблетированный лекарственный препарат ГСБ-106, содержащий на одну таблетку 0,001 г ГСБ-106 и вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (МСС 101) 0,033 г, лактозы моногидрат 0,06 г, KollicoatIR 0,005 г и магния стеарат 0,001 г [44].

В тесте вынужденного плавания на беспородных крысах ГСБ-106 в лекарственном препарате проявлял антидепрессантоподобную активность в дозах от 0,01 до 5 мг/кг [41]. Таким образом, лекарственный препарат активен в более чем на порядок низких дозах, чем субстанция в тех же условиях (табл. 2).

Эффекты лекарственного препарата ГСБ-106 были изучены на ряде моделей депрессивноподобного состояния на грызунах.

Модель хронического социального стресса считается наиболее близкой к человеческой патологии, поскольку стресс социальной этиологии — наиболее частый фактор развития депрессии у людей [45]. На модели 10-дневного социального стресса на мышах C57Bl/6 дипептид ГСБ-106 при однократном п/о введении (0,1 мг/кг) после окончания стрессирования, как и препарат сравнения amitriptилин (10 мг/кг), полностью противодействовал проявлению агедонии в тесте предпочтения раствора сахара [45]. Этот эффект был выявлен и на модели более выраженного депрессивноподобного состояния, индуцированного 28-дневным социальным стрессом (мышы C57Bl/6) при хроническом п/о введении ГСБ-106 (0,1 мг/кг, 21 день) после окончания стрессирования [47].

Модель депрессивноподобного состояния, вызванного введением индуктора воспаления липополисахарида (ЛПС), базируется на данных о важной роли процессов воспаления в патофизиологии депрессивных расстройств [48]. Введение ЛПС грызунам приводит к развитию агедонии, когнитивным нарушениям и угнетению двигательной активности [49–51].

Антидепрессантоподобный эффект ГСБ-106 в таблетированном лекарственном препарате в сравнении с субстанцией и с препаратом амитриптилином в тесте вынужденного плавания на крысах

Table 2

Antidepressant-like effects of GSB-106 in tablet formulation compared to the substance and the drug amitriptyline in the forced swim test in rats

Группы крыс	Дозы, мг/кг (по активному веществу), 14 дней, внутрь	Время иммобильности, с	Активность, % 1
Субстанция ГСБ-106			
Эксперимент 1			
Контроль (вода)	–	177,9 ± 9,3	
Амитриптилин	5,0	134,3 ± 16,6#	24
ГСБ-106	0,1	184,8 ± 16,6	–4
	0,5	116,9 ± 21,6#	34
Эксперимент 2			
Контроль (вода)	–	199,2 ± 10,0	
ГСБ-106	1,0	163,2 ± 7,9#	18
Эксперимент 3			
Контроль (вода)	–	216,3 ± 13,8	
ГСБ-106	5,0	137,1 ± 12,3#	37
Эксперимент 4			
Контроль (вода)	–	190,8 ± 9,8	
ГСБ-106	10,0	202,2 ± 14,9	–6
Таблетки ГСБ-106			
Эксперимент 1			
Контроль (плацебо)	–	245,7 ± 13,4	
ГСБ-106	0,001	192,5 ± 13,2	22
	0,01	155,2 ± 20,3**	37
	0,1	134,9 ± 18,8***	45
	0,5	165,4 ± 15,1**	33
Эксперимент 1			
Контроль (плацебо)	–	201,2 ± 12,1	
ГСБ-106	1,0	159,9 ± 23,6	20
	5,0	92,8 ± 17,2***	54

Примечания: данные представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего. ¹Активность рассчитывалась по формуле $A \% = T_k - T_{\text{эксп}} / T_k \times 100 \%$, где T_k — время иммобильности в контроле, $T_{\text{эксп}}$ — время иммобильности в группах мышей, получавших ГСБ-106 или амитриптилин. # — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (U тест Манна–Уитни); *** — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контролем (однофакторный ANOVA, тест Даннета).
Notes: The data are presented as means and standard errors of the mean. ¹Activity was calculated using the formula $A \% = T_k - T_{\text{exp}} / T_k \times 100 \%$, where T_k is the immobility time in the control, T_{exp} is the immobility time in the groups of mice treated with GSB-106 or Amitriptyline. # — $p < 0.05$ compared to the control (Mann–Whitney U test); *** — $p < 0.001$; ** — $p < 0.01$ compared to the control (one-way ANOVA, Dunnett's test).

Было установлено, что ГСБ-106 при однократном п/о введении (0,5 мг/кг) мышам С57В1/6 через 24 ч после ЛПС противодействует проявлению агедонии, восстанавливая на 20 % предпочтение раствора сахара [52].

В качестве модели депрессивноподобного состояния также часто используется модель выученной беспомощности, обладающая хорошей прогностической и достоверной валидностью [53]. В условиях этой модели на беспородных крысах ГСБ-106 (0,5 мг/кг, п/о, 10 дней после моделирования депрессивноподобного состояния) полностью, до уровня контрольных животных, восстанавливал сниженное количество реакций избегания в тесте УРАИ и долю животных,

достигших критерия обученности [54]. Кроме того, ГСБ-106 полностью восстанавливал сниженные у группы активного контроля двигательную и исследовательскую активности в открытом поле [54].

Механизм антидепрессантоподобной активности ГСБ-106 / Mechanism of antidepressant-like activity of GSB-106

Установлено, что антидепрессантоподобная активность ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания не проявляется при введении блокаторов Trk рецепторов или одного из трёх основных пострецепторных сигнальных

путей этих рецепторов — PI3K/Akt, MAPK/ERK, PLC- γ [55]. Таким образом, антидепрессантоподобная активность дипептида опосредована активацией Trk рецепторов и всех их основных путей трансдукции сигнала.

На моделях депрессивноподобного состояния было показано, что поведенческие эффекты ГСБ-106 ассоциированы с его положительным влиянием на гиппокампальную нейропластичность, что хорошо известно для полноразмерного BDNF [56, 57]. Так, дипептид в условиях хронического социального стресса препятствовал снижению иммунореактивности к пресинаптическому белку синаптофизину, маркеру нейропластичности транскрипционному фактору CREB и его фосфорилированной форме — pCREB, а также BDNF в гиппокампе мышей [46, 47]. В условиях хронического непредсказуемого умеренного стресса ГСБ-106 противодействовал снижению иммунореактивности к BDNF и pTrkB в гиппокампе и префронтальной коре стрессированных мышей [43]. Для ГСБ-106 было выявлено и стимулирующее влияние на гиппокампальный нейрогенез на модели 5-дневного стресса на мышах, индуцированного контактом с хищником. В этих условиях ГСБ-106 полностью противодействовал ухудшению нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа по маркеру пролиферативной активности Ki-67 [58].

Токсикологические исследования таблеток ГСБ-106 / Toxicological studies of GSB-106 tablets [59]

При оценке острой токсичности на беспородных белых мышах и крысах обоего пола при п/о или в/б введении и использовании ГСБ-106 в максимально допустимых концентрациях и объёмах введения определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных.

Хроническая токсичность ГСБ-106 была изучена на беспородных крысах и кроликах породы Шиншилла при ежедневном п/о введении препарата в течение одного месяца в дозе, соответствующей терапевтической — 1 мг/кг и превышающей её в десять раз — 10 мг/кг (в пересчёте на активное вещество). Установлено, что ГСБ-106 не вызывает изменений общего состояния и внешнего вида экспериментальных животных, а также массы тела, не вызывает патологических изменений, регистрируемых по показателям электрокардиограммы, не влияет на артериальное давление, не вызывает значительных изменений ректальной температуры, не оказывает повреждающего действия на систему крови, не вызывает существенных изменений биохимических показателей сыворотки крови и физико-химических свойств мочи, не вызывает закономерных изменений строения внутренних органов, а также головного мозга, и не обладает местнораздражающим действием.

Изучение иммунотоксичности ГСБ-106 на мышах-гибридах F1 (СВА С57BL/6) при его 14-дневном п/о

введении в дозах 2,2 и 22 мг/кг показало, что препарат не вызывает значимого изменения клеточности тимуса, селезёнки и подколенных лимфатических узлов, не стимулирует клеточный иммунитет по сравнению с контрольной группой.

Аллергенность препарата изучали на морских свинках-альбиносах. Показано, что в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг, п/о, ГСБ-106 не вызывает системной реакции анафилаксии и реакции активной кожной анафилаксии. Иммунизация морских свинок ГСБ-106 в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг, п/о в смеси с полным адьювантом Фрейда не выявила аллергических реакций замедленного типа.

На беспородных крысах-самцах было показано, что ГСБ-106 при хроническом п/о введении в дозах 1 и 10 мг/кг не вызывает тератогенных эффектов, эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемого в антенатальном и постнатальном периоде развития, а также не влияет на генеративную функцию животных.

На индикаторных штаммах *S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537 и на комбинации штаммов *E.coli* pKM101 и *uvrA*, в вариантах с метаболической активацией S9 и без таковой (тест Эймса) показано, что ГСБ-106 не проявляет мутагенной активности.

В цитогенетическом исследовании, проведённом на клетках костного мозга, не выявлена кластогенная активность ГСБ-106 при его однократном п/о введении в дозах 1 и 10 мг/кг самцам мышей F1 (СВАхС57Bl/6) и 5-кратном п/о введении в дозе 1 мг/кг самцам и самкам мышей F1 (СВАхС57Bl/6).

При п/о однократном введении ГСБ-106 в дозах 1 и 10 мг/кг не выявлена индукция повреждений ДНК в клетках костного мозга, печени, почек и селезёнки мышей F1 (СВАхС57Bl/6).

Совокупность результатов проведённых краткосрочных тестов указывает на отсутствие у ГСБ-106 генотоксической (мутагенной) и потенциальной канцерогенной активности.

Таким образом, ГСБ-106 является малотоксичным соединением, результаты исследования общей и специфических видов токсичности которого свидетельствуют об отсутствии эффектов, препятствующих проведению клинических исследований.

Фармакокинетические исследования ГСБ-106 / Pharmacokinetic studies of GSB-106 [60]

Было установлено, что после однократного п/о введения субстанции ГСБ-106 (150 мг/кг) вещество определяется в организме беспородных крыс на протяжении 4 ч. Период полувыведения ГСБ-106 из плазмы крови составил 0,65 ч. Показано, что ГСБ-106 проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в головном мозге. Тканевая доступность (отношение площадей под кривой концентрация—время для исследуемой ткани и плазмы крови) в мозге составила 0,05. Фармакокинетика ГСБ-106

была линейной в диапазоне доз 50,0–150,0 мг/кг. Абсолютная биодоступность составила 5,6 %, что говорит о потенциальной возможности разработки таблетированного лекарственного препарата. На кроликах породы Шиншилла было показано, что лекарственный препарат обладает в 1,6 раза более высокой относительной биодоступностью по сравнению с субстанцией [61].

Сопутствующие основному эффекту фармакологические свойства ГСБ-106 / Pharmacological properties of GSB-106 accompanying the main effect

Альгетическая активность [62]. В литературе описаны как про-, так и ноцицептивные эффекты экзогенного BDNF [63–66]. Вероятно, регистрируемые эффекты BDNF на болевую чувствительность зависят от дозы, пути введения и используемых поведенческих тестов [66].

Влияние ГСБ-106 на болевую чувствительность изучали при его остром в/б введении беспородным крысам-самцам в дозах 0,1 и 1 мг/кг в тестах «отдёргивание хвоста» и «горячая пластина». В тесте «отдёргивание хвоста» ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг статистически значимо увеличивал болевой порог через 0,5; 1 и 24 ч, через 48 ч эффект дипептида пропадал. Максимум эффекта (144% по сравнению с контрольной группой) наблюдался через 24 ч после введения ГСБ-106. В дозе 1,0 мг/кг ГСБ-106 увеличивал болевой порог только через 0,5 ч после введения. В тесте «горячая пластина» увеличение латентного периода реакции под действием ГСБ-106 было выявлено только в дозе 1,0 мг/кг. Эффект проявлялся в широком временном диапазоне 0,5–48 ч, при этом наибольшая активность (149 % по сравнению с контрольной группой) была зарегистрирована через 1 ч после введения дипептида. Через 72 ч альгетический эффект ГСБ-106 не сохранялся.

Мнемотропная активность. Было установлено, что дипептид ГСБ-106, подобно BDNF [67, 68], обладает мнемотропной активностью. Так, 14-дневное введение ГСБ-106 крысам линии Wistar (0,1 мг/кг, в/б) статистически значимо улучшало долговременную память в тесте распознавания нового объекта [69]. Дипептид ГСБ-106 проявлял мнемотропную активность также в тесте УРПИ на беспородных крысах с амнезией, вызванной МЭШ. Введение дипептида в течение 5 дней до обучения УРПИ (1 мг/кг, в/б) противодействовало снижению латентного периода захода в тёмную камеру установки и снижению количества крыс, не зашедших в тёмную камеру, с терапевтическим эффектом в обоих случаях около 60 % [69].

Эффекты ГСБ-106 в условиях экспериментального ишемического инсульта. Согласно данным литературы, BDNF в условиях экспериментального инсульта оказывает выраженное нейропротекторное действие, стимулирует нейрогенеративные процессы и проти-

водействует развитию постинсультных когнитивных и психоэмоциональных нарушений [70–74].

Эффекты ГСБ-106 были изучены в условиях модели ишемического инсульта, индуцированного транзиторной (в течение 1 ч с последующей реперфузией) окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс. Выбор модели обусловлен тем, что она близка к клинической картине, поскольку инсульт происходит в большинстве случаев в бассейне средней мозговой артерии, является валидированной, хорошо изученной и позволяет получать воспроизводимую область инфаркта мозга [75, 76].

Показано, что на данной модели ГСБ-106 при 7-дневном введении (0,1 мг/кг, в/б, стартовое введение через 4 ч после ОСМА) беспородным крысам статистически значимо снижает объём инфаркта мозга примерно на 60% и улучшает неврологический статус по данным теста стимулирования конечностей и теста «Цилиндр» [77]. Установлено, что ГСБ-106 сохраняет активность (снижение объёма инфаркта мозга примерно на 20%) и при стартовом введении через 24 ч после моделирования ОСМА на крысах Wistar, когда зона инфаркта практически полностью сформирована [78] и восстановление может происходить только за счёт нейрогенеративных процессов. Нейрогенеративные свойства ГСБ-106 были подтверждены с помощью Вестерн-блот анализа: дипептид при 7-дневном введении крысам-Wistar после ОСМА (0,1 мг/кг, в/б) практически полностью противодействовал снижению нейрогенеза (по маркеру пролиферации Ki-67) в стриатуме и гиппокампе ишемизированного полушария и полностью противодействовал снижению иммунореактивности к синаптическим маркерам синаптофизину и PSD-95 в стриатуме [79].

Предполагают [80, 81], что гиппокампальный нейрогенез при острых нарушениях мозгового кровообращения может играть не только положительную роль. Было показано [82], что в условиях экспериментального инсульта около 5–10% новых нейронов, образовавшихся в зубчатой извилине, имеют аномальную морфологию, когда дендриты направлены в сторону хилуса и/или занимают эктопическое положение. Установлена связь между образованием aberrantных нейронов в гиппокампе при моделировании ишемического инсульта и когнитивными нарушениями [81, 83]. В связи с вышеизложенным было изучено иммуногистохимическим методом с использованием маркера незрелых нейронов даблкортина (Dcx) возможное влияние ГСБ-106 (0,1 мг/кг, в/б, 7 дней) на aberrantный гиппокампальный нейрогенез на модели ОСМА (крысы Wistar). Установлено, что ОСМА приводила к статистически значимому увеличению количества нейронов с аномальной морфологией в гиппокампе ишемизированного полушария по сравнению с группой «ложная операция», а также к увеличению количества эктопических нейронов в гиппокампе ишемизированного полушария по сравнению с интактным

полушарием. ГСБ-106 полностью противодействовал увеличению количества aberrантных нейронов (Гуляева Н.В. и др., неопубликованные данные).

В условиях экспериментальной постинсультной депрессии и деменции на модели ОСМА на крысах Wistar было установлено, что ГСБ-106 при хроническом введении (0,1 мг/кг, в/б, 21 день) полностью противодействует развитию депрессивноподобного состояния по данным теста вынужденного плавания, а также развитию нарушений кратковременной и долговременной памяти в тесте распознавания нового объекта [84].

Заключение / Conclusions

Сконструирован и синтезирован димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF с лабораторным шифром ГСБ-106. Показано, что дипептид проявляет нейропротекторную активность в экспериментах *in vitro* в микро-наномолярных концентрациях и активирует специфические для полноразмерного нейротрофина TrkB рецепторы и их основные пострецепторные пути трансдукции сигнала — PI3K/Akt, MAPK/ERK и PLC-γ. Антидепрессантоподобная активность дипептида ГСБ-106 выявлена в батарее тестов и моделей на грызунах при в/б и п/о введении (в дозах 0,1–1,5 и 0,5–5 мг/кг, соответственно). Выявлены BDNF-ергические механизмы нейропро-

текторного и антидепрессантоподобного действия дипептида. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что ГСБ-106 проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в головном мозге. Абсолютная биодоступность составила 5,6 %, что говорит о потенциальной возможности разработки лекарственной формы для п/о применения. Создана таблетированная лекарственная форма ГСБ-106 и показано, что она обладает в 1,6 раза более высокой относительной биодоступностью по сравнению с субстанцией. Установлено, что ГСБ-106 в разработанной лекарственной форме проявляет антидепрессантоподобную активность в более низких дозах (от 0,01 мг/кг), чем в форме субстанции, что соответствует фармакокинетическим данным. Изучение общей и специфических видов токсичности ГСБ-106 в лекарственной форме показало, что препарат малотоксичен и не вызывает нежелательных эффектов, которые могли бы препятствовать клиническим исследованиям. Показано, что помимо антидепрессантоподобной активности, ГСБ-106 проявляет мнемотропные и анальгетические эффекты. В условиях экспериментального ишемического инсульта ГСБ-106 оказывает нейропротекторное и нейрогенеративное действие. Таким образом, ГСБ-106 перспективен в качестве потенциального лекарственного средства с BDNF-ергическим механизмом действия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gudasheva@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>

РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: gudasheva@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>

RSCI SPIN code: 4970-0006

Поварнина Полина Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Тарасюк Алексей Валерьевич — к. х. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9750-4157>
РИНЦ SPIN-код: 9670-2415

Жердев Владимир Павлович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
РИНЦ SPIN-код: 2213-9592

Дурнев Андрей Дмитриевич — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>
РИНЦ SPIN-код: 8426-0380

Polina Yu. Povarnina — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Alexey V. Tarasyuk — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Senior Research Scientist of Laboratory of Peptide Bioregulators of Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9750-4157>
RSCI SPIN code: 9670-2415

Vladimir P. Zherdev — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
RSCI SPIN code: 2213-9592

Andrei D. Durnev — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>
RSCI SPIN code: 8426-0380

Список литературы / References

- McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune VT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412. doi: 10.1002/wps.21120.
- Li K, Zhou G, Xiao Y, et al. Risk of Suicidal Behaviors and Antidepressant Exposure Among Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*. 2022;13:880496. doi: 10.3389/fpsy.2022.880496.
- Wang SM, Han C, Bahk WM, et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J*. 2018;54(2):101-112. doi: 10.4068/cmj.2018.54.2.101.
- McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-399. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251.
- Sakurai H, Yonezawa K, Tani H, et al. Novel Antidepressants in the Pipeline (Phase II and III): A Systematic Review of the US Clinical Trials Registry. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(4):193-202. doi: 10.1055/a-1714-9097.

- Vasiliu O. Investigational Drugs for the Treatment of Depression (Part 1): Monoaminergic, Orexinergic, GABA-Ergic, and Anti-Inflammatory Agents. *Front Pharmacol*. 2022;13:884143. doi: 10.3389/fphar.2022.884143.
- Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast*. 2017;2017:6871089. doi: 10.1155/2017/6871089.
- Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3650. doi: 10.3390/ijms19113650.
- Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*. 2001;21(17):6706-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-17-06706.2001.
- Correia AS, Cardoso A, Vale N. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2081. doi: 10.3390/pharmaceutics15082081.

11. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;174:432-40. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
12. Allen AP, Naughton M, Dowling J, et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord*. 2015;186:306-11. doi: 10.1016/j.jad.2015.06.033.
13. Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;136(1-2):29-37. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.020.
14. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1047-61. doi: 10.1017/S1461145708009000.
15. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002;22(8):3251-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002.
16. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*. 2005;1037(1-2):204-8. doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.007.
17. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci*. 2003;23(1):349-57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00349.2003.
18. Castrén E, Anttila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Mol Psychiatry*. 2017;22(8):1085-1095. doi: 10.1038/mp.2017.61.
19. Casarotto PC, Giryh M, Fred SM, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. 2021;184(5):1299-1313.e19. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.034.
20. Miranda-Lourenço C, Ribeiro-Rodrigues L, Fonseca-Gomes J, et al. Challenges of BDNF-based therapies: From common to rare diseases. *Pharmacol Res*. 2020;162:105281. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105281.
21. Ochs G, Penn RD, York M, et al. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(3):201-6. doi: 10.1080/14660820050515197.
22. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology*. 1999;52(7):1427-33. doi: 10.1212/wnl.52.7.1427.
23. Gudasheva TA, Povarnina PY, Tarasiuk AV, Seredenin SB. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med Res Rev*. 2021;41(5):2746-2774. doi: 10.1002/med.21721.
24. O'Leary PD, Hughes RA. Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem*. 2003;278(28):25738-44. doi: 10.1074/jbc.M303209200.
25. Cerquone Perpetuini A, Mathoux J, Kennedy BN. The potential of small molecule brain-derived neurotrophic factor: mimetics to treat inherited retinal degeneration. *Neural Regen Res*. 2019;14(1):85-86. doi: 10.4103/1673-5374.243711.
26. Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Comparison of ketamine, 7,8-dihydroxyflavone, and ANA-12 antidepressant effects in the social defeat stress model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(23):4325-35. doi: 10.1007/s00213-015-4062-3.
27. Zhang MW, Zhang SF, Li ZH, Han F. 7,8-Dihydroxyflavone reverses the depressive symptoms in mouse chronic mild stress. *Neurosci Lett*. 2016;635:33-38. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.035.
28. Madjid N, Lidell V, Nordvall G, et al. Antidepressant effects of novel positive allosteric modulators of Trk-receptor mediated signaling - a potential therapeutic concept? *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240(8):1789-1804. doi: 10.1007/s00213-023-06410-x.
29. Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов. *Доклады Академии Наук*. 2010;4(1):549-552. [Gudasheva TA, Antipova TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Dokl Biochem Biophys*. 2010 Sep-Oct;434:262-5. (In Eng.)]. doi: 10.1134/S160767291005011X.
30. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора. *Биоорганическая химия*. 2012;38(3):280-290. [Gudasheva TA, Tarasiuk AV, Pomogaibo SV, et al. Design and synthesis of dipeptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *Bioorg Khim*. 2012;38(3):280-90. (In Russ.)]. doi: 10.1134/s1068162012030053.
31. Robinson RC, Radziejewski C, Spraggon G, et al. The structures of the neurotrophin 4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 4 heterodimer reveal a common Trk-binding site. *Protein Sci*. 1999;8(12):2589-97. doi: 10.1110/ps.8.12.2589.
32. Тарасюк А.В., Сазонова Н.М., Курилов Д.В., и др. Синтез и нейропротекторная активность in vitro аналогов димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 с разной длиной спейсера. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(6):3-10. [Tarasyuk AV, Sazonova NM, Kurilov DV, et al. Synthesis and in vitro neuroprotector activity of analogs of dimeric dipeptide mimetic of nerve growth factor (GK-2) with various spacer lengths. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(6):3-10. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-3-10.
33. Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., Курилов Д.В., Гудашева Т.А. Синтез димерного дипептидного миметика BDNF ГСБ-106, потенциального нейропротективного препарата. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013;47(1):21-28. [Tarasyuk AV, Pomogaibo SV, Kurilov DV, Gudasheva TA. Synthesis of BDNF dimeric dipeptide mimetic GSB-106 – a potential neuroprotector drug. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2013;47(1):21-28. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2013-47-1-21-28.
34. Логвинов И.О., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., и др. Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в экспериментах in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;155(3):319-322. [Logvinov IO, Antipova TA, Gudasheva TA, et al. Neuroprotective properties of the dipeptide mimetic of brain neurotrophic factor GSB-106 in in vitro experiments. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(3):319-322. (In Russ.)].
35. Zainullina LF, Vakhitova YV, Lusta AY, et al. Dimeric mimetic of BDNF loop 4 promotes survival of serum-deprived cell through TrkB-dependent apoptosis suppression. *Sci Rep*. 2021;11(1):7781. doi: 10.1038/s41598-021-87435-0.
36. Гудашева Т.А., Логвинов И.О., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 активирует TrkB, Erk, Akt и способствует выживаемости нейронов in vitro. *Доклады Академии Наук*. 2013;451(5):577-580. [Gudasheva TA, Logvinov IO, Antipova TA, Seredenin SB. The dipeptide mimetic of the 4th loop of the brain neurotrophic factor GSB-106 activates TrkB, Erk, and Akt and promotes the survival of neurons in vitro. *Dokl Biochem Biophys*. 2013;451(5):577-580. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0869565213240250.
37. Гудашева Т.А., Логвинов И.О., Николаев С.В., и др. Дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF активируют PLC-γ1. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2020;494(1):486-490. [Gudasheva TA, Logvinov IO, Nikolaev SV, et al. Dipeptide mimetics of different NGF and BDNF loops activate PLC-γ1. *Dokl Biochem Biophys*. 2020;494(1):486-490. (In Russ.)]. doi: 10.31857/s2686738920050133.
38. Антипова Т.А., Логвинов И.О., Деев И.Е., и др. Фармакогенетический анализ взаимодействия низкомолекулярного миметика BDNF дипептида ГСБ-106 с Trk рецепторами. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2023;511:391-394. [Antipova TA, Logvinov IO, Deyev IE, et al. Pharmacogenetic analysis of the interaction of the low-molecular weight BDNF mimetic dipeptide GSB-106 with TRK receptors. *Dokl Biochem Biophys*. 2023;511:391-394. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738923600218.
39. Тарасюк А.В., Мезенцев Ю.В., Гнеденко О.В., и др. Исследование взаимодействия дипептидного миметика нейротрофина BDNF ГСБ-106 с тирозинкиназным рецептором TrkB с помощью технологии поверхностного плазмонного резонанса. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2022;4:50-54. [Tarasyuk AV, Mезенцев YV, Gnedenko OV, Povarnina PYu, Ivanov AS. Study of the interaction of the GSB-106 BDNF neurotrophin dipeptide mimetic with the TrkB tyrosine kinase receptor using surface plasmon resonance technology. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):50-54. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2022-4-50-54.
40. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106. *Acta Naturae*. 2013;5(4(19)):116-120. [Seredenin SB, Voronina TA, Gudasheva TA, et al. Antidepressant effect of the original low molecular weight mimetic BDNF, dimeric dipeptide GSB-106. *Acta Naturae*. 2013;5(4(19)):116-120. (In Russ.)].
41. Поварнина П.Ю., Гарибова Т.Л., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора обладает свойствами антидепрессанта при пероральном введении. *Acta Naturae*. 2018;10(3(38)):88-91. [Povarnina PYu, Garibova TL, Gudasheva TA, Seredenin SB. Dipeptide mimetic of brain neurotrophic factor has the properties of an antidepressant when administered orally. *Acta Naturae*. 2018;10(3(38)):88-91. (In Russ.)].

42. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiol Stress*. 2016;6:78-93. doi: 10.1016/j.nustr.2016.08.002.
43. Vakhitova YV, Kalinina TS, Zainullina LF, et al. Analysis of Antidepressant-like Effects and Action Mechanisms of GSB-106, a Small Molecule, Affecting the TrkB Signaling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13381. doi: 10.3390/ijms222413381.
44. Патент РФ №2697254 С2, 2019. [RF Patent No.2697254 С2, 2019. (In Russ.)]. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/86/1f/3a/97015af4924703/RU2697254C1.pdf>. (дата обращения 23.10.2024).
45. Hollis F, Kabbaj M. Social defeat as an animal model for depression. *ILAR J*. 2014;55(2):221-32. doi: 10.1093/ilar/ilu002.
46. Поварнина П.Ю., Таллерова А.В., Межлумян А.Г., и др. Антидепрессивная активность димерного дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 при однократном пероральном введении на модели социального стресса у мышей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(4):3-7. [Povarnina PYu, Tallerova AV, Mezhlumyan AG, et al. Dimeric dipeptide BDNF mimetic GSB-106 exhibits antidepressant-like activity upon single oral administration in mice under social stress model conditions. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2020;83(4):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-3-7.
47. Gudasheva TA, Tallerova AV, Mezhlumyan AG, et al. Low-Molecular Weight BDNF Mimetic, Dimeric Dipeptide GSB-106, Reverses Depressive Symptoms in Mouse Chronic Social Defeat Stress. *Biomolecules*. 2021;11(2):252. doi: 10.3390/biom11020252.
48. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5.
49. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*. 2009;14(5):511-22. doi: 10.1038/sj.mp.4002148.
50. Remus JL, Dantzer R. Inflammation Models of Depression in Rodents: Relevance to Psychotropic Drug Discovery. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Sep 21;19(9):pyw028. doi: 10.1093/ijnp/pyw028.
51. Zhang JC, Wu J, Fujita Y, et al. Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(4):pyu077. doi: 10.1093/ijnp/pyu077.
52. Таллерова А.В., Межлумян А.Г., Яркова М.А., и др. Эффекты оригинальных соединений ГСБ-106, ГМЛ-3 и ГЗК-111 на экспериментальной модели ангедонии, индуцированной липополисахаридом. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(2):3-7. [Tallerova AV, Mezhlumyan AG, Yarkova MA, et al. Effects of original compounds GSB-106, GML-3 and GZK-111 in experimental lipopolysaccharide-induced model of anhedonia. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2021;55(2):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-2-3-7.
53. Song X, Vilares I. Assessing the relationship between the human learned helplessness depression model and anhedonia. *PLoS One*. 2021;16(3):e0249056. doi: 10.1371/journal.pone.0249056.
54. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Котельникова С.О., и др. Поведенческие эффекты димерного дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 на модели депрессивно-подобного состояния у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(2):252-256. [Garibova TL, Kraïneva VA, Kotel'nikova SO, et al. Behavioral effects of the dimeric dipeptide mimetic BDNF GSB-106 in a depressive-like state in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2020;169(2):252-256. (In Russ.)].
55. Mezhlumyan AG, Tallerova AV, Povarnina PY, et al. Antidepressant-like Effects of BDNF and NGF Individual Loop Dipeptide Mimetics Depend on the Signal Transmission Patterns Associated with Trk. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):284. doi: 10.3390/ph15030284.
56. Yang T, Nie Z, Shu H, et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:82. doi: 10.3389/fncel.2020.00082.
57. Chakrapani S, Eskander N, De Los Santos LA, et al. Neuroplasticity and the Biological Role of Brain Derived Neurotrophic Factor in the Pathophysiology and Management of Depression. *Cureus*. 2020;12(11):e11396. doi: 10.7759/cureus.11396.
58. Gudasheva TA, Povarnina PY, Seredenin SB. Dipeptide Mimetic of the Brain-derived Neurotrophic Factor Prevents Impairments of Neurogenesis in Stressed Mice. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(4):454-457. doi: 10.1007/s10517-017-3638-9.
59. Алексеева С.В., Сорокина А.В., Волкова А.В., и др. Исследование острой и хронической токсичности готовой лекарственной формы дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;2:46-49. [Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, et al. The study of the acute and chronic toxicity dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor GSB-106 finished dosage form. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;2:46-50. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10047.
60. Жердев В.П., Кольванов Г.Б., Литвин А.А., и др. Фармакокинетика дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;1:37-43. [Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, et al. Pharmacokinetics of dipeptide mimetic BDNF GSB-106 in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;1:37-43. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10038.
61. Кольванов Г.Б., Жердев В.П., Грибакина О.Г., и др. Сравнительная доклиническая фармакокинетика и биодоступность таблетированной лекарственной формы антидепрессанта ГСБ-106. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(5):577-580. [Kolyvanov GB, Zherdev VP, Gribakina OG, et al. Comparative preclinical pharmacokinetics and bioavailability of the pharmaceutical form of the antidepressant GSB-106. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(5):577-580. (In Russ.)].
62. Гудашева Т.А., Константинопольский М.А., Тарасюк А.В., и др. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора обладает анальгетической активностью. *Доклады Академии Наук*. 2019;485(3):366-369. [Gudasheva TA, Konstantinopolsky MA, Tarasyuk AV, et al. The dipeptide mimetic of the 4th loop of the cerebral neurotrophic factor has analgesic activity. *Dokl Biochem Biophys*. 2019;485(3):366-369. (In Russ.)].
63. Groth R, Aanonsen L. Spinal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) produces hyperalgesia in normal mice while antisense directed against either BDNF or trkB, prevent inflammation-induced hyperalgesia. *Pain*. 2002;100(1-2):171-81. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00264-6.
64. Marcos JL, Galleguillos D, Pelissier T, et al. Role of the spinal TrkB-NMDA receptor link in the BDNF-induced long-lasting mechanical hyperalgesia in the rat: A behavioural study. *Eur J Pain*. 2017;21(10):1688-1696. doi: 10.1002/ejp.1075.
65. Siuciak JA, Altar CA, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res*. 1994;633(1-2):326-30. doi: 10.1016/0006-8993(94)91556-3.
66. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):297-317. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.
67. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(7):2711-6. doi: 10.1073/pnas.0711863105.
68. Bechara RG, Lyne R, Kelly ÁM. BDNF-stimulated intracellular signalling mechanisms underlie exercise-induced improvement in spatial memory in the male Wistar rat. *Behav Brain Res*. 2014;275:297-306. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.015.
69. Поварнина П.Ю., Никифоров Д.М., Котельникова С.О., и др. Ноотропная активность дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(1):16-22. [Povarnina PYu, Nikifiriv DM, Kotelnikova SO, et al. Seredenin S.B. Nootropic activity of brain-derived neurotrophic factor dipeptide mimetic GSB-106. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(1):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877313-2020-01-03
70. Schäbitz WR, Steigleder T, Cooper-Kuhn CM, et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke*. 2007;38(7):2165-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477331.
71. Jeong CH, Kim SM, Lim JY, et al. Mesenchymal stem cells expressing brain-derived neurotrophic factor enhance endogenous neurogenesis in an ischemic stroke model. *Biomed Res Int*. 2014;2014:129145. doi: 10.1155/2014/129145.
72. Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression. *Neural Regen Res*. 2015;10(9):1427-32. doi: 10.4103/1673-5374.165510.
73. Luo L, Li C, Du X, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke. *Behav Brain Res*. 2019;362:323-331. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.037.
74. El-Tamawy MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(1):209-13. doi: 10.3233/NRE-131020.
75. Krafft PR, Bailey EL, Letic T, et al. Etiology of stroke and choice of models. *Int J Stroke*. 2012;7(5):398-406. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00838.x.
76. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3445-54. doi: 10.2147/DDDT.S56071.

77. Gudasheva TA, Povarnina P, Logvinov IO, et al. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3545-3553. doi: 10.2147/DDDT.S118768.
78. Back T, Schüler OG. The natural course of lesion development in brain ischemia. *Acta Neurochir Suppl.* 2004;89:55-61. doi: 10.1007/978-3-7091-0603-7_7. PMID: 15335101.
79. Gudasheva TA, Povarnina PY, Antipova TA, et al. Neuroregenerative Activity of the Dipeptide Mimetic of Brain-derived Neurotrophic Factor GSB-106 Under Experimental Ischemic Stroke. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2021;20(10):954-962. doi: 10.2174/1871527320666210525090904.
80. Cuartero MI, García-Culebras A, Torres-López C, et al. Post-stroke Neurogenesis: Friend or Foe? *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:657846. doi: 10.3389/fcell.2021.657846.
81. Woitke F, Ceanga M, Rudolph M, et al. Adult hippocampal neurogenesis poststroke: More new granule cells but aberrant morphology and impaired spatial memory. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183463. doi: 10.1371/journal.pone.0183463.
82. Niv F, Keiner S, et al. Aberrant neurogenesis after stroke: a retroviral cell labeling study. *Stroke.* 2012;43(9):2468-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.660977.
83. Cuartero MI, de la Parra J, Pérez-Ruiz A, et al. Abolition of aberrant neurogenesis ameliorates cognitive impairment after stroke in mice. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1536-1550. doi: 10.1172/JCI120412.
84. Povarnina PY, Antipova TA, Logvinov IO, et al. Chronically Administered BDNF Dipeptide Mimetic GSB-106 Prevents the Depressive-like Behavior and Memory Impairments after Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Curr Pharm Des.* 2023;29(2):126-132. doi: 10.2174/1381612829666230103161824.