



# Оценка пролиферативной активности дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора *in vitro*

Логвинов И. О., Николаев С. В., Антипова Т. А.

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

## Аннотация

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния димерных дипептидных миметиков 1-, 2- и 4-й петель BDNF — ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-моносуццинил-метионил-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-моносуццинил-серил-лизина) на пролиферацию гиппокампальных клеток линии HT-22 с использованием МТТ-теста. Установлено, что миметики 1-, 2- и 4-й петель BDNF после инкубации с клетками HT-22 в течение 48 и 72 часов не влияли на их пролиферативную активность.

**Ключевые слова:** пролиферация; BDNF; димерные дипептидные миметики; ГСБ-214; ГТС-201; ГСБ-106

## Для цитирования:

Логвинов И. О., Николаев С. В., Антипова Т. А. Оценка пролиферативной активности дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора *in vitro*. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(3):9–12. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-9-12>. EDN: CYCGD

**Поступила:** 02.08.2025. **В доработанном виде:** 07.09.2025. **Принята к печати:** 22.09.2025. **Опубликована:** 30.09.2025.

## Evaluation of proliferative activity of the dipeptide mimetics of the 1st, 2nd and 4th loops of the brain-derived neurotrophic factor *in vitro*

Ilya O. Logvinov, Sergey V. Nikolaev, Tatyana A. Antipova

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

## Abstract

The purpose of this work was to study the effect of dimeric dipeptide mimetics of the 1st, 2nd and 4th loops of BDNF – GSB-214 (heptamethylenediamide bis-monosuccinyl-methionyl-serine), GTS-201 (hexamethylenediamide bis-hexanoyl-seryl-lysine) and GSB-106 (hexamethylenediamide bis-monosuccinyl-seryl-lysine) on the proliferation of the HT-22 hippocampal cells using MTT-assay. It has been established that the mimetics of the 1st, 2nd and 4th loops of BDNF after incubation with HT-22 cells for 48 and 72 hours did not affect their proliferative activity.

**Keywords:** proliferation; BDNF; dimeric dipeptide mimetics; GSB-214; GTS-201; GSB-106

## For citations:

Logvinov IO, Nikolaev SV, Antipova TA. Evaluation of proliferative activity of the dipeptide mimetics of the 1st, 2nd and 4th loops of the brain-derived neurotrophic factor *in vitro*. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2025;(3):9–12. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-9-12>. EDN: CYCGD

**Received:** 02.08.2025. **Revision received:** 07.09.2025. **Accepted:** 22.09.2025. **Published:** 30.09.2025.

## Введение / Introduction

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) относится к семейству нейротрофинов. Благодаря своей способности увеличивать выживаемость нейронов, нейротрофины рассматриваются как перспективные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний. BDNF особенно привлекателен в этом отношении, так как он регулирует развитие нейронов, синаптическую пластичность, нейрогенез и другие важные функции центральной нервной системы, улучшает выживание и предупреждает дегенерацию нейронов. Нарушение физиологической нормы содержания BDNF сопровождается многие нейродеге-

неративные и психические заболевания [1, 2]. Кроме того, на моделях депрессии *in vivo* показано снижение уровня BDNF. При центральном введении BDNF проявляет выраженный антидепрессивный эффект [3]. Несмотря на многообещающие данные доклинических исследований, клинические испытания BDNF в качестве потенциального лекарственного средства не увенчались успехом, в первую очередь из-за таких фармакокинетических ограничений, как малый период полужизни в кровотоке, низкая способность проникать через гематоэнцефалический барьер и наличие нежелательных побочных эффектов [4, 5].

В рамках развития направления по созданию низкомолекулярных миметиков отдельных петель

нейротрофинов в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» были синтезированы димерные дипептидные миметики 1-, 2- и 4-й петли BDNF — ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-моносукцинил-метионил-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-моносукцинил-серил-лизина). Ранее было показано, что миметики проявляли нейропротекторную и антидепрессивную активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также активировали специфический для BDNF рецептор TrkB [6, 7].

Из данных литературы известно, что BDNF имеет большое влияние на стимуляцию роста и пролиферацию нейронов [8]. Цель настоящей работы состояла в оценке влияния на пролиферативную активность клеток линии HT-22 миметиков BDNF для исключения гиперпролиферации.

## Материалы и методы / Materials and methods

### 1. Культура гиппокампальных клеток линии HT-22

В настоящей работе использовали пролиферирующие клетки гиппокампа мыши линии HT-22 [9]. До исследования клетки культивировали 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 % CO<sub>2</sub>. Клетки рассеивали на 96-луночные планшеты, обработанные поли-D-лизином (BD Biosciences, США; 5 мкг/см<sup>2</sup>), с плотностью 3,5 тыс. на лунку.

### 2. МТТ-тест

Влияние исследуемых миметиков на пролиферацию клеток определяли с использованием МТТ-теста. Принцип метода основан на способности сукцинатдегидрогеназы, фермента мембраны митохондрий, восстанавливать жёлтую соль 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) до кристаллов формазана фиолетового цвета, накапливающихся в результате этой реакции в цитоплазме живых клеток. Таким образом, повышенная жизнеспособность клеток приводит к увеличению активности митохондриальных дегидрогеназ в образце, что можно количественно измерить по увеличению интенсивности накопления кристаллов формазана в цитоплазме. Гиппокампальные нейроны HT-22 инкубировали с ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 (10<sup>-5</sup>–10<sup>-8</sup>М) в течение 48 и 72 часов, после чего среду удаляли, в лунки вносили 50 мкл готового раствора МТТ (5 мг/мл). После 45 мин инкубации, в лунки вносили на 200 мкл ДМСО для растворения кристаллов формазана и инкубировали дополнительные 30 мин. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «Multiscan EX» (Thermo, США) при длине волны 600 нм.

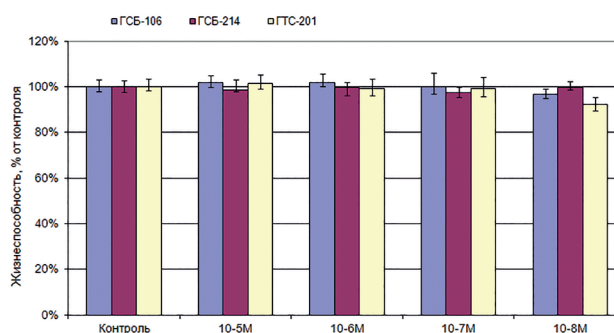
### 3. Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса

с последующим тестом по Данну (ANOVA). Данные представлены в виде медианы и квартильных размахов. Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение / Results and discussion

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<sup>-5</sup>–10<sup>-8</sup>М в течение 48 часов, гиппокампальные нейроны HT-22 пролиферировали подобно интактным клеткам (рис. 1).

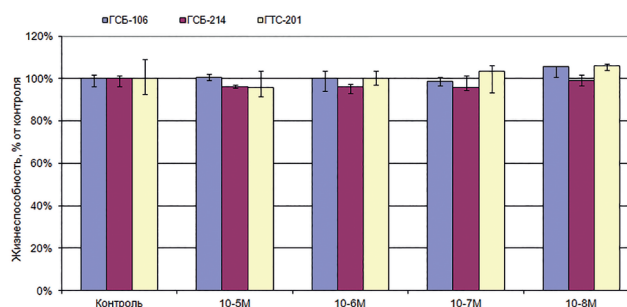


**Рис. 1.** Влияние различных концентраций ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 (инкубация в течение 48 ч) на пролиферацию гиппокампальных нейронов линии HT-22 (результаты МТТ-теста)

**Fig. 1.** Effect of various concentrations of GSB-214, GTS-201, and GSB-106 (48-hour incubation) on the proliferation of HT-22 hippocampal neurons (MTT test results)

Примечание: \* —  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем.  
Note: \* —  $p \leq 0.05$  compared to control.

Аналогичные результаты были получены через 72 часа культивирования клеток HT-22 в присутствии миметиков BDNF (рис. 2). Достоверных отличий от контрольных значений выявлено не было.



**Рис. 2.** Влияние различных концентраций ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 (инкубация в течение 72 ч) на пролиферацию гиппокампальных нейронов линии HT-22 (результаты МТТ-теста).

**Fig. 2.** Effect of various concentrations of GSB-214, GTS-201, and GSB-106 (72-hour incubation) on the proliferation of HT-22 hippocampal neurons (MTT test results)

Примечание: \* —  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем.  
Note: \* —  $p \leq 0.05$  compared to control.

Таким образом, в данной работе в экспериментах *in vitro* с помощью МТТ-теста нами было показано, что димерные дипептидные миметики, созданные на основе бета-изгибов 1-й петли (ГСБ-214), 2-й петли (ГТС-201) и 4-й петли (ГСБ-106) BDNF, при инкубации в течение 48 и 72 часов не оказывают влияние на пролиферативную активность гиппокампальных нейронов НТ-22. Различий в проявлении пролифе-

ративного эффекта у изученных дипептидов также выявлено не было.

### Заключение / Conclusion

Установлено, что миметики 1-, 2- и 4-й петель BDNF в концентрациях  $10^{-5}$ – $10^{-8}$  М не оказывают влияния на пролиферативную активность клеток НТ-22.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

*Логвинов И. О.* — выполнение экспериментальных работ с культурами клеток, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Николаев С. В.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Антипова Т. А.* — анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи. 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 conflicts of interest.

#### Authors' participation

*Logvinov IO* — performing experimental work with cell cultures, writing the text, editing, and final approval of the manuscript; *Nikolaev SV* — developing the model, analyzing and interpreting the results, editing, and final approval of the manuscript; *Antipova TA* — analyzing and interpreting the results, editing, and final approval of the manuscript. 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

**Логвинов Илья Олегович** — н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: logvinov\_io@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6101-1035>

РИНЦ SPIN-код: 9909-9630

**Ilya O. Logvinov** — Research Scientist Molecular pharmacology laboratory, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

*Corresponding author*

e-mail: logvinov\_io@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6101-1035>

RSCI SPIN code: 9909-9630

**Николаев Сергей Владимирович** — н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: nikolaev\_sv@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4584-746X>

РИНЦ SPIN-код: 1144-0269

**Sergey V. Nikolaev** — Research Scientist Molecular pharmacology laboratory, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: nikolaev\_sv@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4584-746X>

RSCI SPIN code: 1144-0269

**Антипова Татьяна Алексеевна** — к. б. н., в. н. с.  
лаборатории молекулярной фармакологии,  
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных  
биомедицинских и фармацевтических техноло-  
гий», Москва, Российская Федерация  
e-mail: antipova\_ta@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9309-4872>  
РИНЦ SPIN-код: 7723-6008

**Tatyana A. Antipova** — PhD, Cand. Sci. (Biology),  
Leading researcher, Molecular pharmacology labo-  
ratory, Federal Research Center for Innovator and  
Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technol-  
ogies, Moscow, Russian Federation  
e-mail: antipova\_ta@academpharm.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9309-4872>  
RSCI SPIN code: 7723-6008

#### Список литературы / References

1. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun;5(6):311-22. doi: 10.1038/nrneuro.2009.54.
2. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Nov;35(12):2378-91. doi: 10.1038/npp.2010.114.
3. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*. 2010 Apr;70(5):289-97. doi: 10.1002/dneu.20758.
4. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1427-33. doi: 10.1212/wnl.52.7.1427.
5. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Mar;36(2):280-6. doi: 10.1016/0169-328x(95)00250-v.
6. 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, Tarasyuk AV, Pomogaibo SV, et al. Design and synthesis of dipeptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012;38(3):280-290. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S1068162012030053.
7. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М. и др. Новый дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора селективно активирует сигнальный путь MAPK-Erk. *Доклады Академии наук*. 2017;47(1):108-112. [Gudasheva TA, Tarasiuk AV, Sazonova NM, et al. A novel dimeric dipeptide mimetic of the BDNF selectively activates the MAPK-Erk signaling pathway. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2017;47(1):291-295. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0869565217250235.
8. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Apr;4(4):299-309. doi: 10.1038/nrn1078.
9. Davis JB, Maher P. Protein kinase C activation inhibits glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. *Brain Res*. 1994 Jul 25;652(1):169-73. doi: 10.1016/0006-8993(94)90334-4.