

**Терапевтическое окно нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 в условиях экспериментального инсульта у крыс**

**Научный руководитель – Поварнина Полина Юрьевна**

**Волкова Анна Александровна**

*Студент (бакалавр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

*E-mail: volk3012@gmail.com*

Димерный дипептидный миметик гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) (ГК-2) был сконструирован на основе структуры наиболее экспонированного участка бета-изгиба 4-й петли фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF). В исследованиях *in vitro* было показано, что ГК-2 проявляет нейропротекторную активность в концентрациях  $10^{-5}$  -  $10^{-9}$  М [1].

ГК-2 активирует специфические для NGF TrkA-рецепторы и повышает уровень фосфорилирования Akt-киназы, но не влияет на фосфорилирование MAP-киназ. Ингибиторный анализ подтвердил, что нейропротекторная активность ГК-2 полностью опосредована активацией PI3K/Akt пути [2].

Для дипептида ГК-2 был показан терапевтический эффект на разных моделях церебральной ишемии у грызунов [3]. ГК-2 активен *in vivo* в дозах 0.01-5 мг/кг при внутрибрюшинном введении и 5-10 мг/кг при пероральном введении [2].

Целью данной работы было изучение терапевтического окна нейропротекторного действия ГК-2 на модели ишемического инсульта, вызванного внутрисосудистым перекрытием среднемозговой артерии у крыс с последующей реперфузией.

Эффекты ГК-2 оценивали при начале его введения через 4, 6 и 8 ч после операции. Препарат вводили через соответствующее время в день операции и затем раз в сутки в течение 7 дней внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг. Объем инфаркта оценивали через 7 дней после операции с помощью морфометрии срезов мозга, окрашенных хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия. Было установлено, что ГК-2 достоверно снижает объем инфаркта мозга при введении через 4, 6 и 8 ч на 35, 65 и 50%, соответственно.

Таким образом, полученные результаты показали, что димерный дипептидный миметик 4 петли NGF ГК-2 проявляет нейропротекторное действие на модели ишемического инсульта у крыс в условиях широкого терапевтического окна (не менее 8 часов).

Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 14-15-00596) и Российской Федеральной программы «Фарма-2020» (контракт №14.N08.12.0051).

### **Источники и литература**

- 1) Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов // Доклады Академии наук. 2010. Т. 434, № 4. С. 549–552.
- 2) Gudasheva T.A. et al. Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor Loop 4 and Loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction. // J. Biomed. Sci. 2015. Vol. 22, № 1. P. 106.
- 3) Gudasheva T.A. et al. A Novel Dimeric Dipeptide Mimetic of the Nerve Growth Factor Exhibits Pharmacological Effects upon Systemic Administration and Has No Side Effects Accompanying the Neurotrophin Treatment // Neurosci. Med. 2014. Vol. 5. P. 101–108.