

НОРМАЛИЗУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА BDNF ГСБ-106 НА ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

П.Ю. Поварнина

к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия)
E-mail: povarnina@gmail.com

Д.М. Никифоров

к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия)

О.Н. Воронцова

к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия)

Т.А. Гудашева

д.б.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия)

Актуальность. Депрессия и когнитивные нарушения относятся к частым осложнениям острых нарушений мозгового кровообращения. В качестве одной из причин данных состояний рассматривают нарушения нейропластичности гиппокампа, ассоциированные со снижением экспрессии BDNF. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова был создан димерный дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина), обнаруживший в эксперименте антидепрессивные, нейропротекторные и нейрорегенеративные свойства.

Цель работы – изучить влияние ГСБ-106 на депрессивноподобное поведение и нарушение памяти у крыс, индуцированные транзиторной окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА).

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах Wistar массой 240–280 г. ГСБ-106 (0,1 мг/кг, внутривнутрино) вводили в течение 21 дня после операции. Депрессивноподобное поведение выявляли в тесте вынужденного плавания, нарушения памяти – в тесте распознавания нового объекта.

Результаты. Показано, что ГСБ-106 полностью предотвращает депрессивноподобное поведение, а также нарушения кратковременной и долговременной памяти у крыс с ОСМА.

Выводы. Дипептид ГСБ-106 является перспективным для дальнейшей разработки в качестве лекарственного средства для лечения постинсультных депрессии и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: дипептидный миметик, BDNF, ГСБ-106, экспериментальный инсульт, депрессия, память.

Для цитирования: Поварнина П.Ю., Никифоров Д.М., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А. Нормализующее влияние дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 на депрессивноподобное поведение и когнитивные нарушения в условиях экспериментального ишемического инсульта. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(2):49–54. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-08>

Психические нарушения являются частыми осложнениями после перенесенного инсульта. Так, депрессия развивается у 20–50% людей в первый год после инсульта [1]. Когнитивные нарушения выявляются в 6–32% случаев, при этом риск их развития, как и в случае депрессии, максимален в первый год после инсульта [2].

Предполагают [3], что одним из основных механизмов развития психических нарушений в постинсультном периоде является снижение нейропластичности гиппокампа. Известно, что важную роль в поддержании гиппокампальной нейро-

пластичности играет мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Большое количество экспериментальных и клинических данных подтверждают связь постинсультной депрессии со снижением экспрессии BDNF и его рецепторов TrkB [4]. Корректирующее влияние BDNF на депрессивноподобное поведение и ухудшение когнитивных функций в условиях острых нарушений мозгового кровообращения выявлено в ряде экспериментов [5–7].

В связи с ограничениями применения BDNF в клинике, обусловленными его белковой природой,

перспективной является разработка низкомолекулярных миметиков нейротрофина, обладающих улучшенными фармакокинетическими свойствами.

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова был создан димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина), получивший лабораторный шифр ГСБ-106 [Патент РФ №2410392, 2010; Патент США US 9,683,014 B2, 2017; Патент ЕПВ EP 2397488, 2019; Патент КНР CN 102365294 B, 2016; Патент Индии 296506, 2018]. В экспериментах *in vitro* было установлено, что ГСБ-106 активирует TrkB-рецепторы и их PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC γ пострецепторные сигнальные каскады [8]. В экспериментах *in vivo* ГСБ-106 при системном введении проявлял антидепрессантоподобную [8] и ноотропную [9] активности. На модели ишемического инсульта, индуцированного окклюзией средней мозговой артерии у крыс (ОСМА), ГСБ-106 способствовал значительному снижению объема повреждения мозга и неврологического дефицита [10].

Ц е л ь р а б о т ы – изучение влияния дипептида ГСБ-106 при его хроническом введении на депрессивноподобное поведение и когнитивные нарушения у крыс, индуцированные ОСМА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Вещества. Гексаметилендиамид бис (N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) (ГСБ-106) синтезирован в отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии им. В.В. Закусова как описано в [11]. Хлоралгидрат был получен в компании «PanReas AppliChem» (Дармштадт, Германия).

Животные. Эксперименты были проведены на 40 крысах-самцах Wistar массой 240–280 г, полученных в филиале «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА. Животных содержали в клетках Т4 со свободным доступом к стандартному корму и воде. Эксперименты с животными проводили в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» (Протокол №3 от 18.02.2021 г).

Крыс случайным образом разделили на следующие группы: ложная операция – «л.о.» ($n = 8$), «ОСМА» ($n = 17$) и «ОСМА+ГСБ-106» ($n = 15$).

Процедуру ОСМА проводили как описано в [10, 12]. Животных вводили в наркоз 5%-ным раствором хлоралгидрата (350 мг/кг, в/б). Перекрытие кровотока в бассейне средней мозговой артерии осуществляли с помощью нейлонового филамента в течение 1 ч. Дипептид ГСБ-106 в водном растворе вводили внутривентриально (в/в) в течение 21-го дня после операции в дозе 0,1 мг/кг. Первое введение ГСБ-106 осуществляли через 6 ч после операции. Доза дипептида была выбрана на основании ранее проведенных исследований [11, 13]. Поскольку хорошо известно, что когнитивные нарушения и депрессивноподобное поведение на животных моделях ишемии мозга развиваются примерно через месяц после повреждения, тестирование на эти нарушения в рассматриваемом эксперименте проводили на 32–33-й дни после операции в тесте распознавания нового объекта и на 37–38-й дни в тесте вынужденного плавания.

Тест распознавания нового объекта [14] широко используется для оценки непространственной памяти у крыс. Тестирование осуществляли в клетке Т4. В фазу ознакомления в два угла клетки помещали два незнакомых для животных одинаковых объекта. Память оценивали через 1 (тест 1) и 24 ч (тест 2) после фазы ознакомления. Крысам предъявляли один знакомый объект и один новый (для теста 1 и теста 2 использовались разные новые объекты). Исследование объектов регистрировали в течение 4 мин. Исследованием считали обнюхивание объектов при условии, что нос животного был на расстоянии не более 2 см от них. Для оценки памяти использовали коэффициент дискриминации (K_d) [15], который рассчитывали по формуле

$$K_d = \frac{T_{\text{нов}} - T_{\text{зн}}}{T_{\text{нов}} + T_{\text{зн}}},$$

где $T_{\text{нов}}$ – время исследования нового объекта; $T_{\text{зн}}$ – время исследования знакомого объекта.

Тест вынужденного плавания для определения депрессивноподобного поведения крыс [16] проводили на 37–38-й дни после операции как описано в [17]. Крыс помещали на 10 мин в прозрачные цилиндры (диаметр 20 см, высота 60 см), заполненные на 2/3 водой температурой 23 °С. Через 24 ч животных помещали в те же условия на 5 мин и регистрировали время сохранения иммобильности.

Статистический анализ данных. Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа – one-way ANOVA, с последующими попарными межгрупповыми сравнениями с использованием post hoc теста Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные на рисунках представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние дипептида ГСБ-106 на депрессивноподобное поведение крыс. В тесте вынужденного плавания у крыс с ОСМА время иммобильности ($157,0 \pm 9,2$ с) было на 28% увеличено по

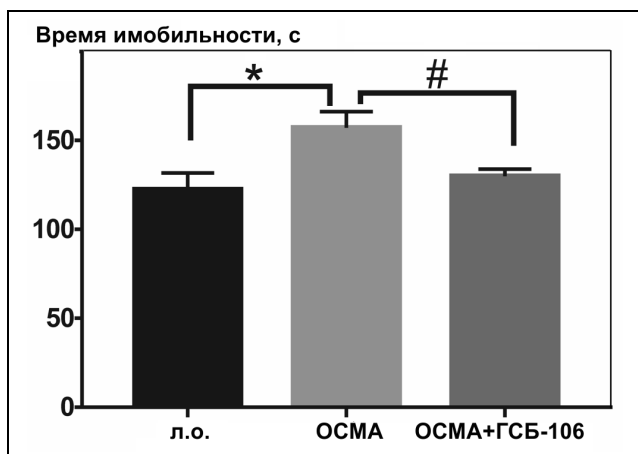


Рис. 1. Влияние ГСБ-106 на депрессивноподобное поведение крыс после ОСМА в тесте вынужденного плавания: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «л.о.»; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОСМА» (ANOVA, post hoc тест Тьюки)

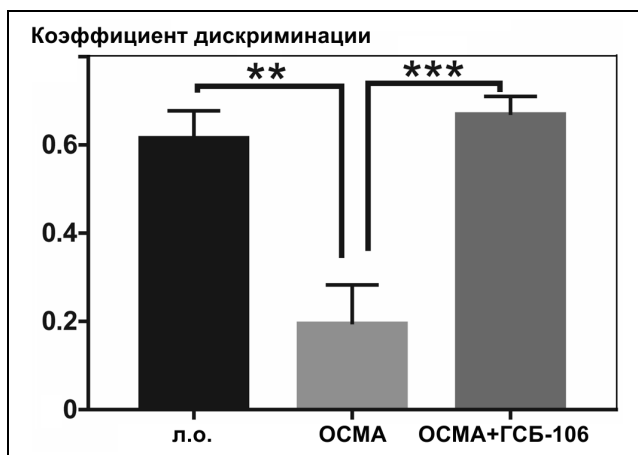


Рис. 2. Влияние ГСБ-106 на кратковременную память крыс после ОСМА в тесте распознавания нового объекта. Тест проводили на 32-й день после операции через 1 ч после фазы ознакомления: ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой «л.о.»; *** – $p < 0,0001$ по сравнению с группой «ОСМА» (ANOVA и post hoc тест Тьюки)

сравнению с группой «л.о.» ($p = 0,019$) (рис. 1), что свидетельствует об их депрессивноподобном поведении. ГСБ-106 полностью устранял данное нарушение. Время иммобильности животных в группе «ОСМА+ГСБ-106» ($129,9 \pm 4,0$ с) не отличалось от группы ложнооперированных.

Влияние дипептида ГСБ-106 на кратковременную и долговременную память крыс. Коэффициент дискриминации (K_d) в группе ложнооперированных животных составлял в среднем $0,61 \pm 0,06$ в тесте 1 (через 1 ч после ознакомления) и $0,68 \pm 0,06$ в тесте 2 (через 24 ч после ознакомления). K_d может иметь значения от -1 до 1 , значение K_d больше нуля означает, что животные помнят объект, который исследовали в фазу ознакомления. У животных в группе «ОСМА» статистически значимо была ухудшена кратковременная и долговременная память – K_d в тесте 1 был снижен примерно на 70% (до $0,19 \pm 0,09$) ($p = 0,0019$ по сравнению с группой «л.о.») и в тесте 2 примерно на 50% (до $0,36 \pm 0,06$) ($p = 0,0016$ по сравнению с группой «л.о.») (рис. 2 и 3). ГСБ-106 полностью предотвращал нарушение как кратковременной ($K_d = 0,67 \pm 0,04$) ($p = 0,0002$ по сравнению с группой «ОСМА»), так и долговременной памяти ($K_d = 0,67 \pm 0,03$) ($p = 0,0009$ по сравнению с группой «ОСМА») (рис. 2 и 3).

Таким образом, ГСБ-106 полностью устранял депрессивноподобное поведение и когнитивные нарушения, индуцированные ОСМА. Полученные результаты согласуются с данными литературы о положительном влиянии BDNF на постинсультные аффективные и когнитивные нарушения. Так,

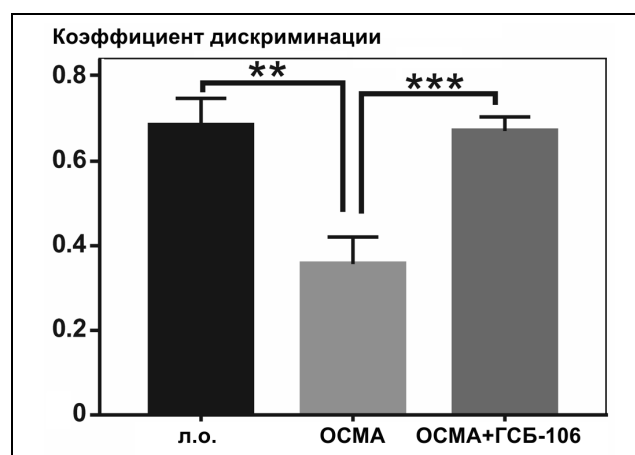


Рис. 3. Влияние ГСБ-106 на долговременную память крыс после ОСМА в тесте распознавания нового объекта. Тест проводили на 33-й день после операции через 24 ч после фазы ознакомления: ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой «л.о.»; *** – $p < 0,0001$ по сравнению с группой «ОСМА» (ANOVA и post hoc тест Тьюки)

на модели ОСМА у крыс показано, что гиперэкспрессия BDNF в гиппокампе вследствие генной терапии предотвращает развитие постинсультной депрессии [5].

В эксперименте и в клинике установлено, что аэробные упражнения в постинсультном периоде способствуют стимуляции экспрессии BDNF, снижению симптомов депрессии и улучшению когнитивных функций [6, 18]. На модели ишемического инсульта у мышей было показано, что увеличение экспрессии BDNF и TrkB и улучшение кратковременной памяти после упражнений на беговой дорожке сопровождалось стимуляцией нейрогенеза в гиппокампе [7]. Можно предположить, что дипептид ГСБ-106, так же, как и его прародительский белок BDNF, проявляет восстановительные эффекты в условиях ишемии мозга за счет стимуляции нейрогенеза. Ранее авторами было установлено, что ГСБ-106 (0,1 мг/кг, в/б) при семидневном введении полностью восстанавливает нарушенный гиппокампальный нейрогенез (по Ki-67) в условиях ОСМА [13]. ГСБ-106 (10 мг/кг, в/б, 5 дней) также полностью восстанавливал гиппокампальный нейрогенез, сниженный у мышей на модели хронического стресса [19]. Подтверждение высказанного предположения будет предметом следующего исследования.

ВЫВОДЫ

Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 при хроническом введении крысам после экспериментального ишемического инсульта полностью предотвращает развитие депрессивноподобного поведения и нарушений памяти.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (Проект № 18-15-00381).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dafer R.M., Rao M., Shareef A., Sharma A. Poststroke depression. *Top Stroke Rehabil.* 2008; 15(1): 13–21.
2. Hénon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke Dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 61–70.
3. Шишкина Г.Т., Калинина Т.С., Гуляева Н.В. и др. Изменение экспрессии генов и нейровоспаление в гиппокампе после фокальной ишемии мозга: участие в индукции длительных когнитивных и психоэмоциональных нарушений. *Биохимия.* 2021; 86(6): 805–815.
4. Zhang E., Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J. Neurosci. Res.* 2020; 98(3): 537–548.
5. Chen H.H., Zhang N., Li W.Y., et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10(9): 1427–1432.
6. 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.
7. Hong M., Kim M., Kim T.W., et al. Treadmill exercise improves motor function and short-term memory by enhancing synaptic plasticity and neurogenesis in photothrombotic stroke mice. *Int. Neurol.* 2020; 24(1): 28–38.
8. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med. Res. Rev.* 2021; 41: 2746–2774.
9. Поварнина П.Ю., Никуфоров 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.
10. Поварнина П.Ю. Нейропротекторная активность дипептидных миметиков BDNF, по-разному активирующих сопряженные с TRKB пути трансдукции сигнала, в условиях экспериментального ишемического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 83(12): 8–12.
11. 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.
12. Uluç K., Miranpuri A., Kujoth G.C., et al. Focal cerebral ischemia model by endovascular suture occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J. Vis. Exp.* 2011; 48: 1978.
13. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Antipova T.A., et al. Neuroregenerative activity of the dipeptide mimetic of Brain Derived Neurotrophic Factor GSB-106 under experimental ischemic stroke. *CNS Neurol. Disord. Targets.* 2021.
14. Ennaceur A., Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* 1988; 31(1): 47–59.
15. Beldjoud H., Barsegyan A., Roozendaal B. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala enhances object recognition memory and induces chromatin remodeling in the insular cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 2015; 9: 108.
16. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 47(4): 379–391.
17. Kawai H., Kodaira N., Tanaka C., et al. Time of Administration of acute or chronic doses of imipramine affects its antidepressant action in rats. *J. Circadian. Rhythms.* 2018; 16: 5.
18. El-Tamawy M.S., Abd-Allah F., Ahmed S.M., et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2014; 34(1): 209–213.
19. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Seredenin S.B. Dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor prevents impairments of neurogenesis in stressed mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162(4): 454–457.

Поступила после доработки 21 декабря 2021 г.

DIPEPTIDE BDNF MIMETIC GSB-106 PREVENTS DEPRESSION-LIKE BEHAVIOR AND COGNITIVE IMPAIRMENT CAUSED BY ISCHEMIC STROKE IN RATS

© Authors, 2022

P.Yu. Povarnina

Ph.D. (Biol.), FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow, Russia)

E-mail: povarnina@gmail.com

D.M. Nikiforov

Ph.D. (Biol.), FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow, Russia)

O.N. Vorontsova

Ph.D. (Biol.), FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow, Russia)

T.A. Gudasheva

Ph.D. (Biol.), Professor, Member-corr. of RAS,

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow, Russia)

Relevance. Depression and cognitive impairment are common complications of acute cerebrovascular accidents. Disorders of hippocampal neuroplasticity associated with a decrease in BDNF expression are considered as one of the causes of these complications. A dimeric dipeptide mimetic of the BDNF loop 4, (bis (N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) hexamethylenediamide) (GSB-106) was created at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. GSB-106 demonstrated antidepressant, neuroprotective and neuroregenerative properties in *in vivo* experiments.

Objective. Experiments were performed on 40 male rats Wistar weighing 240–280 g. Purpose of the study is to investigate the effect of GSB-106 on depression-like behavior and memory impairments in rats induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO).

Material and methods. GSB-106 was injected intraperitoneally at a dose of 0.1 mg/kg for 21 days after surgery. Depressive-like behavior was detected in the forced swimming test, and memory impairments – in the novel object recognition test.

Conclusions. GSB-106 is a promising compound for further development as a drug for the treatment of post-stroke depression and cognitive impairment.

Key words: dipeptide mimetic, BDNF, GSB-106, experimental stroke, depression, memory.

For citation: Povarnina P.Yu., Nikiforov D.M., Vorontsova O.N., Gudasheva T.A. Dipeptide BDNF mimetic GSB-106 prevents depression-like behavior and cognitive impairment caused by ischemic stroke in rats. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(2):49–53. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-08>

REFERENCES

- Dafer R.M., Rao M., Shareef A., Sharma A. Poststroke depression. *Top Stroke Rehabil.* 2008; 15(1): 13–21.
- Hénon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke Dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 61–70.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Guljaeva N.V. i dr. Izmenenie jekspressii genov i nejrovospalenie v gippokampe posle fokal'noj ishemii mozga: uchastie v indukcii dlitel'nyh kognitivnyh i psihojemocional'nyh narushenij. *Biohimija.* 2021; 86(6): 805–815.
- Zhang E., Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J. Neurosci. Res.* 2020; 98(3): 537–548.
- Chen H.H., Zhang N., Li W.Y., et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression. *Neural Regen. Res.* 2015; 10(9): 1427–1432.
- 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.
- Hong M., Kim M., Kim T.W., et al. Treadmill exercise improves motor function and short-term memory by enhancing synaptic plasticity and neurogenesis in photothrombotic stroke mice. *Int. Neurol.* 2020; 24(1): 28–38.
- Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med. Res. Rev.* 2021; 41: 2746–2774.
- Povarnina P.Ju., Nikiforov D.M., Kotelnikova S.O. i dr. Nootropnaja aktivnost' dipeptidnogo mimetika mozgovogo nejrotroficheskogo faktora GSB-106. *Voprosy biologicheskij, medicinskij i farmacevticheskij himii.* 2020; 23(1): 16–22.
- Povarnina P.Ju. Nejroprotektornaja aktivnost' dipeptidnyh mimetikov BDNF, po-raznomu aktivirujushhij soprazhennye s TRKB puti transdukcii signala, v uslo-vijah jeksperimental'nogo ishemicheskogo insulta. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija.* 2020; 83(12): 8–12.
- Gudasheva T.A., Tarasiuk A.V., Pomogajbo S.V. i dr. Dizajn i sintez dipeptidnyh mimetikov mozgovogo nejrotroficheskogo faktora. *Bioorganicheskaja himija.* 2012; 38(3): 280–290.
- Uluç K., Miranpuri A., Kujoth G.C., et al. Focal cerebral ischemia model by endovascular suture occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J. Vis. Exp.* 2011; 48: 1978.
- Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Antipova T.A., 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.
- Ennaceur A., Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* 1988; 31(1): 47–59.
- Beldjoud H., Barsegyan A., Roozendaal B. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala enhances object recognition memory and induces chromatin remodeling in the insular cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 2015; 9: 108.
- Porolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 47(4): 379–391.
- Kawai H., Kodaira N., Tanaka C., et al. Time of Administration of acute or chronic doses of imipramine affects its antidepressant action in rats. *J. Circadian Rhythms.* 2018; 16: 5.
- El-Tamawy M.S., Abd-Allah F., Ahmed S.M., et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2014; 34(1): 209–213.
- Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Seredenin S.B. Dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor prevents impairments of neurogenesis in stressed mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 162(4): 454–457.

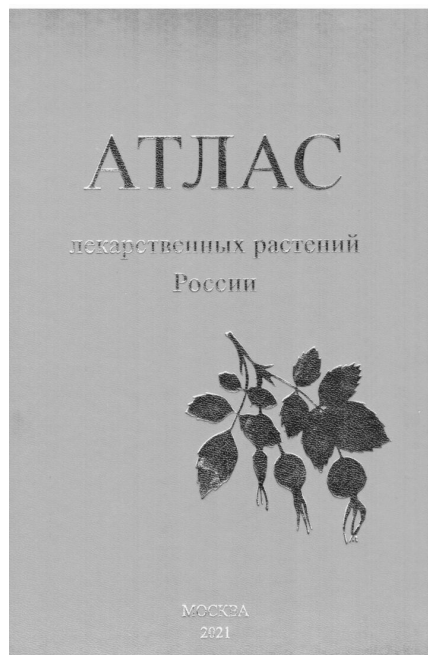


ИЗДАНИЯ ФГБНУ ВИЛАР

АТЛАС ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РОССИИ

Издание 2-е, переработанное и дополненное

Под общей редакцией академика РАН **Н.И. Сидельникова**

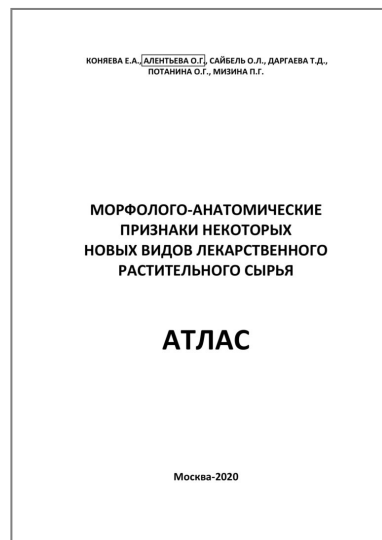


Авторы статей: Адамов Г.В., Анели Д.Н., Антоненко М.С., Бабаева Е.Ю., Бабенко А.Н., Баджелидзе А.Ш., Баджелидзе Л.С., Блинова К.Ф., Бойченко Э.С., Бондаренко А.К., Бондаренко Б.С., Бондарцева М.А., Боровкова М.В., Бородин А.И., Бородина Е.В., Бортников В.В., Брыкин А.И., Буданова Г.В., Быков В.А., Вандышев В.В., Ванярха Л.Н., Вахрушева Т.Е., Вершняк В.М., Воронина М.В., Выдрин С.Н., Гладун Я.Д., Гладышев А.И., Гнедков П.А., Гогитидзе С.Д., Грушвицкий И.В., Грязнов М.Ю., Губанов И.А., Гудкова Н.Ю., Гуленков А.С., Гутникова З.И., Даргаева Т.Ф., Джавахян М.А., Демидова Л.С., Деревинская Т.И., Дул В.Н., Дыдыкина А.А., Евсеенко Н.П., Елисеева Г.А., Ефимова Ф.В., Ефремов А.П., Журба О.В., Жученко А.А. мл., Загуменников В.Б., Загуменникова Т.Н., Зайко Л.Н., Запова И.О., Звезда Е.В., Зинченко Н.С., Ибрагимов А.Я., Ивашин Д.С., Измоленов А.Г., Исайки□на А.П., Капитнова Л.И., Капорова В.И., Карабаева Е.В., Качалина Т.В., Киселева Т.Л., Климахин Г.И., Клязника В.Г., Ковалев Н.И., Кодацкий И.М., Кодаш А.Г., Козьяков Н.С., Козьяков С.Н., Коломиец Н.И., Комарова М.Н., Комарова Р.А., Комиссаренко Н.Ф., Кондратьева Т.Н., Конон Н.Т., Копанева Г.А., Копытко Я.Ф., Коротких И.Н., Кошелев А.В., Крепкова Л.В., Крылова И.Л., Куваев В.Б., Кузина О.С., Кузнецова М.А., Кукуладзе Ц.Ш., Куляк О.Ю., Курбатский В.И., Курманова Е.Н., Кучеров Е.В., Латышева Т.А., Левандовский Г.С., Лемясева С.В., Лукашук С.П., Лупанова И.А., Луферов А.Н., Маланкина Е.Л., Малышева Н.А., Мартынич И.А., Масляков В.Ю., Меркулова Н.Б., Мизина П.Г., Минязева Ю.М., Морозов А.И., Мильберг Г.К., Муравьева Д.А., Мухамеджанова Д.М., Мухина В.Ф., Надежина Т.П., Негматов С.Х., Некратова Н.А., Нестеров Н.Н., Овдиенко О.А., Павлова Н.П., Пименов М.Г., Пименова М.Е., Пинеев С.А., Положий А.В., Попова А.И., Присяжнюк Н.П., Пронин М.И., Пронина Е.Л., Рабинович А.М., Радимич А.И., Рассадина К.А., Рахманкулов У.М., Родионов Б.С., Рудюк В.Ф., Савенко В.И., Савченко И.В., Савченко О.М., Сайбель О.Л., Самылина И.А., Севрюк Н.И., Семенихин И.Д., Семкина О.А., Середин Р.М., Серых Г.И., Сидельников Н.И., Сидельникова Г.Ф., Слепян Л.И., Смирнов Н.П., Соколов А.П., Сокольская Т.А., Сотник В.Ф., Спиридонов В.Н., Стрелец В.Д., Стукан В.Г., Суханова М.Е., Сыровежко Н.П., Тайжанов К.Т., Тараканов Г.И., Тимошок Е.Е., Тощая С.А., Трумпле Т.Е., Турсин Г.С., Фадеев Н.Б., Фатеева Т.В., Федорова Е.А., Ферубко Е.В., Фомина Л.И., Хазиева Ф.М., Хамидходжаев С.А., Ханумиди Е.И., Хлапцев Е.Е., Худайбергенов Э.Б., Цветкова Е.В., Цицилин А.Н., Цыганок С.И., Черкасов О.А., Чернобай В.Т., Черных Н.А., Шаин С.С., Шейченко О.П., Шорина Н.И., Шретер А.И., Шретер Г.К., Шретер И.А., Яковлев Г.П.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ. АТЛАС

**Авторы: Е.А. Коняева, О.Г. Алентьева, О.Л. Сайбель,
Т.Д. Даргаева, О.Г. Потанина, П.Г. Мизина**

В настоящем атласе представлено описание морфологических и анатомических признаков некоторых новых видов лекарственного растительного сырья различных морфологических групп. Данные признаки имеют диагностическое значение и позволяют устанавливать подлинность этих видов сырья. Изучение морфолого-анатомического строения сырья проведено в отделе фитохимии и стандартизации Центра химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР) при участии Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО РУДН. В атласе приведено 519 оригинальных рисунков в виде фотографий анатомо-диагностических признаков сырья лекарственных растений. Атлас может служить справочным материалом для научных сотрудников, занимающихся изучением лекарственных растений, преподавателей, аспирантов и студентов фармацевтического и биологического профиля.



По вопросам приобретения книг и монографий обращаться в ФГБНУ ВИЛАР:
117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7; +7 (495) 338-11-09; e-mail: vilarnii@mail.ru
<http://vilarnii.ru/institute/our-publications/>