



Антипова Т.А., Николаев С.В., Деева О.А., Гудашева Т.А.
 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, Россия
sergej.nikolajev@gmail.com
<https://www.researchgate.net/profile/Sergej-Nikolajev>

Исследование стереоспецифичности нейропротекторного действия дипептидного лиганда TSPO рецептора ГД-23 и его D-L-диастереомера ГД-25 на модели окислительного стресса *in vitro*.

TSPO участвует в транспорте холестерина от внешней к внутренней мембране митохондрии, где происходит ферментативное превращение холестерина в прегненолон – предшественник нейростероидов. Нейростероиды обладают многочисленными физиологическими функциями. Недостаток их синтеза связан с анксиогенезом, нейродегенерацией, нарушением процессов клеточной пролиферации, апоптозом и др.

1977 – С. Braestrup и R. F. Squires обнаружили периферический бензодиазепиновый рецептор.

2001 – Anzini M, CarPELLI A, Vomero S создали фармакофорную модель лигандов.

2003 – 2006 J.-J. Lасарèrea и V. Paradoroulos в свете нового понимания его функций, а также его строения назвали этот рецептор транслокаторным белком TSPO.

2015 – в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезирован дипептидный лиганд TSPO ГД-23 и его D-L-диастереомер ГД-25.

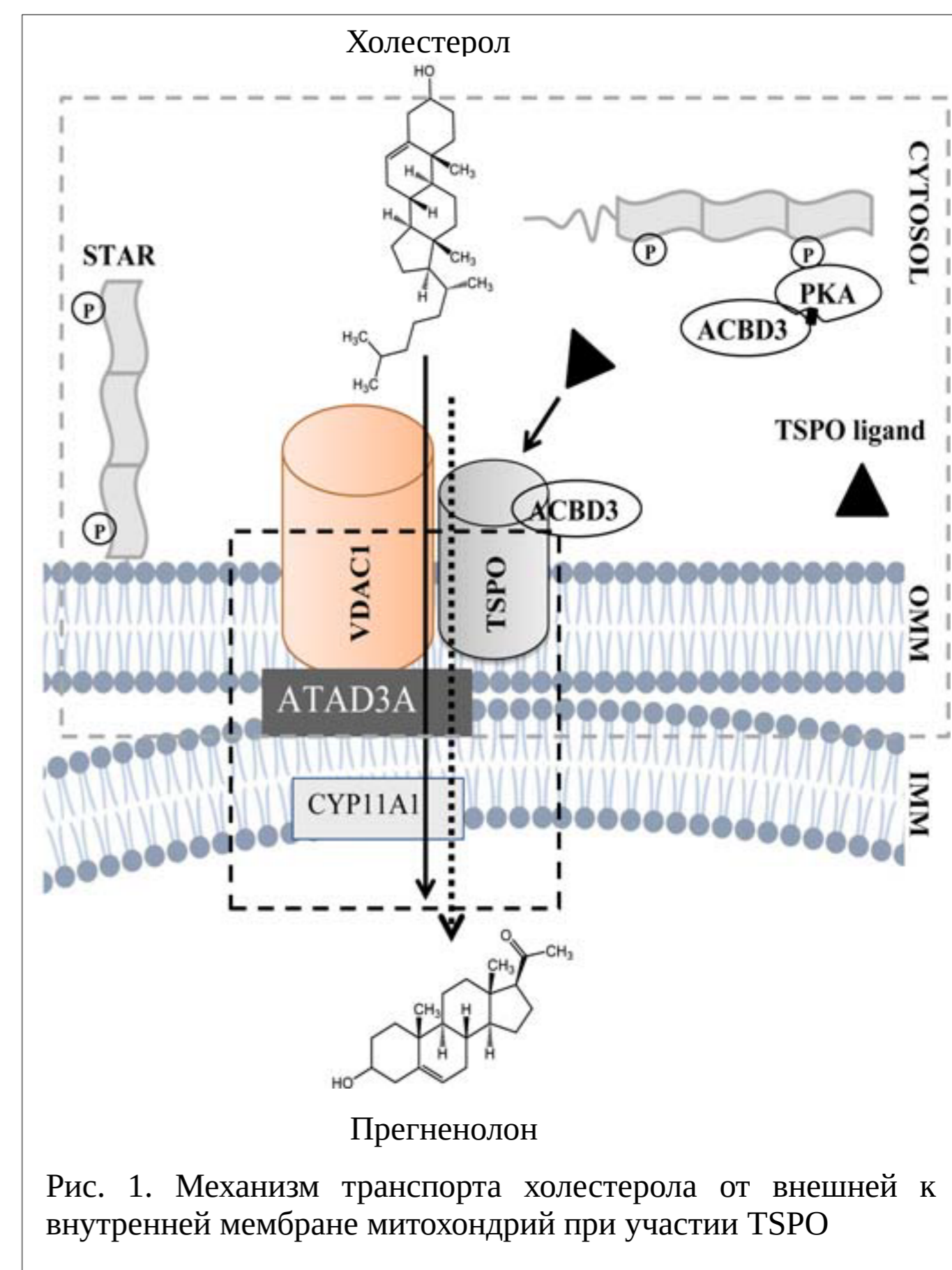


Рис. 1. Механизм транспорта холестерина от внешней к внутренней мембране митохондрий при участии TSPO

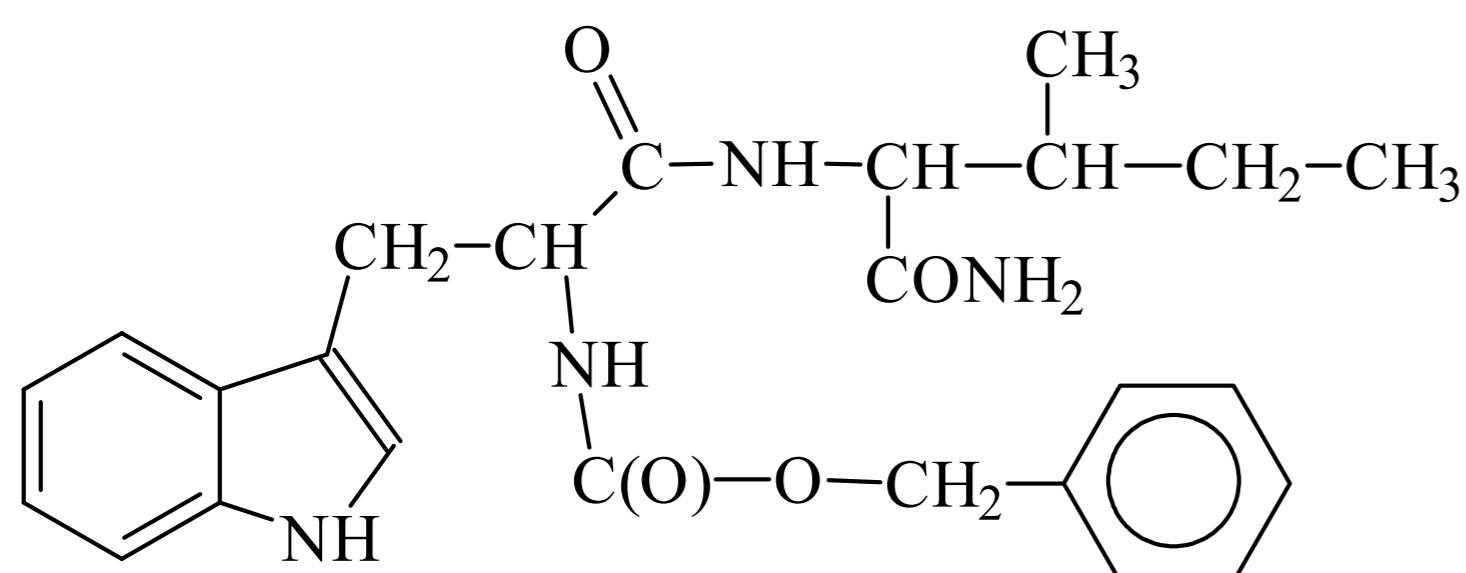


Рис. 2. ГД-23 (амид N-карбобензоксид-триптофан-Л-изолейцина)
 ГД-25 (амид N-карбобензоксид-триптофан-D-изолейцина)
 Показана **стереоспецифичность** анксиолитического действия; лигандные свойства ГД-23 доказаны методом ингибиторного фармакологического анализа (Gudasheva, O.A. Deeva, G.V. Mokrov, 2019)

В данной работе была исследована стереоспецифичность нейропротекторного действия дипептида ГД-23 и его D-L-диастереомера ГД-25 в экспериментах *in vitro*.

Исследование стереоспецифичности нейропротекторной активности.

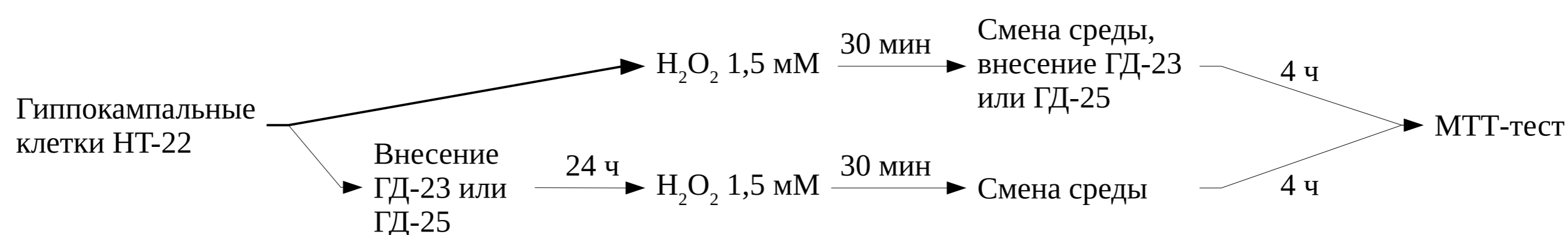
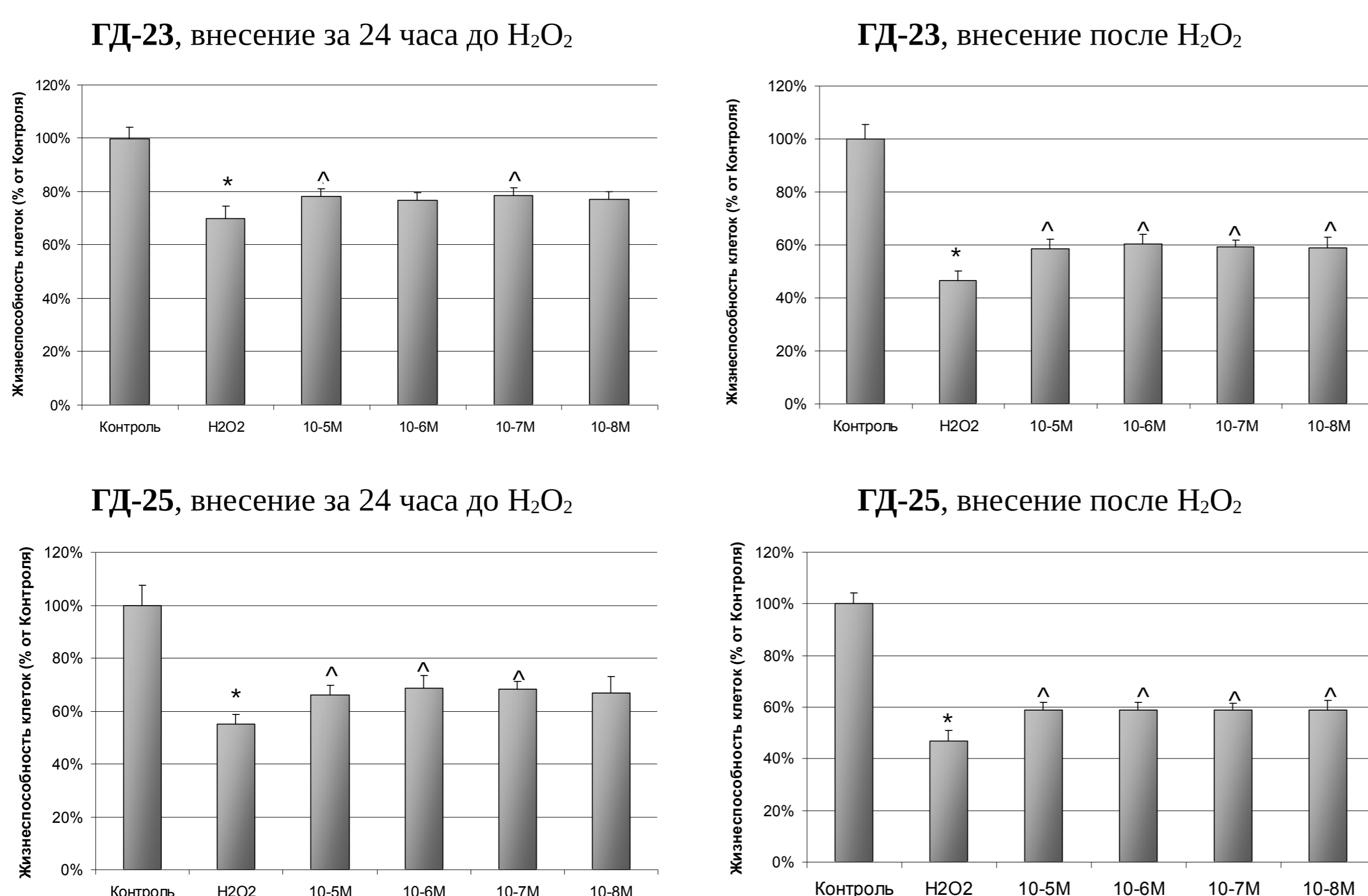


Рис. 3. Схема исследования

Результаты



Окислительный стресс, вызванный H₂O₂, приводил к достоверному снижению жизнеспособности гиппокампальных клеток линии HT-22. ГД-23 при внесении за 24 ч до перекиси водорода защищал клетки HT-22 в концентрациях 10⁻⁵М - 10⁻⁸М. При внесении после повреждения максимально эффективной концентрацией оказалась 10⁻⁷М. Наиболее эффективной концентрацией для ГД-25 при внесении за 24 ч до перекиси водорода оказалась 10⁻⁶М. При внесении после перекиси водорода защитный эффект у ГД-25 во всех исследуемых концентрациях (рис. 4).

Вывод.

Таким образом, соединения ГД-23 и ГД-25 на модели окислительного стресса в культуре гиппокампальных клеток линии HT-22 обладали нейропротекторным эффектом. Однако в отличие от анксиолитического эффекта стереоспецифичности в нейропротекторном действии обнаружено не было.

Рис. 4. Нейропротекторное действие ГД-23 и ГД-25 на модели окислительного стресса гиппокампальных клеток линии HT-22. Данные МТТ-теста представлены в % от Контроля

* — p ≤ 0,05 — от Контроля; ^ — p ≤ 0,05 от H₂O₂ (критерий Краскела–Уоллиса с последующим тестом по Данну)