

*Николаев С.В., Колясникова К.Н., Логвинов И.О., Кузнецова Е.А.,  
Антипова Т.А.*

**Нейропротекторное антигипоксическое действие циклопролил-  
глицина и замещенных глипролинов на модели химической гипок-  
сии в культуре гиппокампальных клеток линии НТ-22**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени  
В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Гипоксия — это патологическое состояние, которое возникает при воздействии различных внешних и внутренних факторов, в том числе при критических состояниях, связанных с болезнью или повреждением органов и тканей. Дефицит кислорода оказывает влияние на все органы и ткани организма, но наиболее чувствительным к гипоксии является головной мозг. Гипоксия мозга наблюдается при различных болезнях: церебральном атеросклерозе, дисциркуляторной энцефалопатии, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, сахарном диабете и т.д. Хроническая гипоксия головного мозга вызывает прогрессирующее ухудшение памяти, нарушение внимания, плохое усвоение новой информации, депрессивные состояния и другие психические расстройства. Острая гипоксия мозга может приводить к гибели нейронов (инсульту). Наибольшую перспективу при лечении гипоксии представляют собственно антигипоксанты, которые нормализуют энергетический метаболизм клеток,

подвергшихся ишемии и обеспечивают сохранение клеточного гомеостаза.

**Целью** данной работы стало исследование антигипоксического действия ряда пептидных аналогов циклопролилглицина – эндогенного прообраза парацетама – и ряда его пептидных аналогов, для которых ранее было показано нейропротекторное действие на модели окислительного повреждения нейрональных клеток.

**Материалы и методы.** Клетки НТ-22 культивировали при температуре 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> в среде ДМЕМ, содержащей 5% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин. Клетки НТ-22 рассеивали на 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизин, с плотностью 1,5 тыс. клеток на лунку. Через 48 часов вносили хлорид кобальта в конечной концентрации 300 мМ. Спустя 24 часа среду заменяли на обычную. Исследуемые соединения вносили в диапазоне концентраций 10<sup>-5</sup> – 10<sup>-8</sup> М за 24 часа до хлорида кобальта и сразу после смены среды. Спустя 24 часа после смены среды исследовали жизнеспособность клеток с использованием МТТ-теста. Среду культивирования заменяли раствором МТТ (0,5 мг/мл) и инкубировали 30 мин. Кристаллы формазана растворяли в диметилсульфоксиде. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса с последующим тестом по Данну (ANOVA). Данные считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Хлорид кобальта вызывает достоверную ( $p \leq 0.05$ ) гибель клеток линии НТ-22 (по результатам МТТ-теста на 50 – 60% по сравнению с контролем). L-циклопролилглицин оказывал нейропротекторное действие только при внесении за 24 ч до повреждения в концентрации 10<sup>-5</sup> М ( $p \leq 0.05$ ). ГЗК-121 (этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-D-пролина) не оказывал защитного действия ни в одной схеме внесения. Этиловый эфир N-фенилпропионил-глицил-L-пролина (ГЗК-45) проявлял нейропротекторный эффект в обеих схемах эксперимента во всём диапазоне исследуемых концентраций, амид N-фенилпропионилглицил-L-пролина (ГЗК-50) – только при внесении после смены среды диапазоне концентраций 10<sup>-5</sup> – 10<sup>-8</sup> М ( $p \leq 0.05$ ).

**Заключение.** В экспериментах *in vitro* цикло-L-пролилглицин, ГЗК-45 и ГЗК-50 на модели химической гипоксии в культуре клеток гиппокампа мыши линии НТ-22 обладали антигипоксическим действием. ГЗК-121 не проявлял антигипоксических свойств. Такое разное действие аналогов ЦПГ на моделях химической гипоксии *in vitro* связано, возможно, с особенностями их химической структуры и разными мол-

кулярными механизмами защиты клетки, которые они могут активировать.