

I Международная (II Всероссийская) конференция «Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств»

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГОМОТАУРИНА

Хованова С.С., Тарасенко Д.В.

Научный руководитель: к.б.н., доц. Шмиголь Т.А.

Отдел медицинской химии и токсикологии, Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение

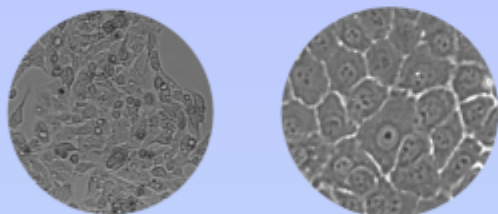
По результатам молекулярного моделирования был выполнен синтез соединений с потенциальной нейропротекторной активностью. С целью первичного скрининга вещества были протестированы на цитотоксичность с применением МТТ-теста на двух клеточных культурах. Для подтверждения нейропротективной активности целевых соединений, выявленные в тесте на цитотоксичность, соединения-лидеры исследовались на протективную активность в модели инсульта (глутаматная депривация) на первичной культуре нейронов крыс.

Объекты исследования

По данным QSAR:

1. $(C_9H_{17}NO_4S) \cdot K^+$ - ноотроп ($p = 0,838$); антигипоксическое ($p = 0,802$); ингибитор алкилацетилглицеролфосфатазы ($p = 0,776$); ингибитор галактолипазы ($p = 0,741$); антиишемическое ($p = 0,746$)
2. $(C_{13}H_{17}NO_4S) \cdot K^+$ - ноотроп ($p = 0,822$); ингибитор нейронального захвата ($p = 0,746$); ингибитор алкилглицерол монооксигеназы ($p = 0,821$)
3. $(C_{14}H_{16}O_5S) \cdot K^+$ - ингибитор обратного нейронального захвата ($p = 0,687$); ноотроп ($p = 0,705$)

Исследование на цитотоксичность



MTT тест Нер-2; среднее \pm SEM

В-ва	1мкМ	10 мкМ	30 мкМ	100 мкМ	300 мкМ	500 мкМ
1	98 \pm 1.45	97.8 \pm 2.17	95.8 \pm 1.94	92.0 \pm 2.63	89.2 \pm 2.11	78.3 \pm 2.36
2	97.4 \pm 4.69	95 \pm 2.95	92.7 \pm 3.42	88.6 \pm 4.88	83.3 \pm 4.54	71 \pm 2.20
3	98.6 \pm 0.62	97.0 \pm 1.77	92.4 \pm 1.05	83.5 \pm 2.15	80.0 \pm 2.36	53.4 \pm 1.4

MTT тест; HaCatRT-3 среднее \pm SEM

В-ва	1мкМ	10 мкМ	30 мкМ	100 мкМ	300 мкМ	500 мкМ
1	97.8 \pm 1.55	97.8 \pm 3.42	96.8 \pm 1.94	92.0 \pm 1.63	87.2 \pm 2.11	78.3 \pm 2.36
2	98.1 \pm 3.42	93 \pm 4.95	92.2 \pm 2.42	88.6 \pm 4.88	83.3 \pm 4.54	70 \pm 2.20
3	98.4 \pm 1.77	97.0 \pm 1.47	92.4 \pm 1.05	82.5 \pm 2.15	81.0 \pm 2.36	53.4 \pm 1.44

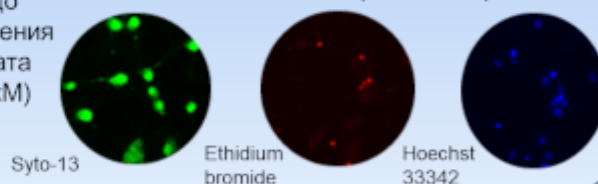
SEM = стандартная ошибка среднего значения.
Жизнеспособность клеток в присутствии контрольных веществ оценивали с помощью МТТ-анализа. Данные были нормированы относительно контроля. Данные были получены в трех повторах. Все соединения анализировали при увеличении концентрации (1-1000 мкМ). $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Глутаматная эксайтотоксичность

Флуоресценция нейронов в модели глутаматной токсичности с внесением 10 мкМ исследуемых веществ к инкубационному раствору за 3 ч до добавления глутамата (100 мкМ)



фазовый контраст



Syto-13

Ethidium bromide

Hoechst 33342

Выводы

- Оптимальные концентрации веществ для изучения биологической активности находятся в диапазоне от 1×10^{-5} М до 1×10^{-6} М.
- В клеточной модели глутаматной токсичности добавление 1 мкМ, 10 мкМ, 50 мкМ исследуемых веществ к инкубационному раствору за 3 ч до глутамата вызывает понижение клеточной гибели до 13 \pm 9% ($p < 0,05$), 41 \pm 6% ($p < 0,05$) и 34 \pm 4% ($p < 0,05$) для веществ $(C_9H_{17}NO_4S) \cdot K^+$ и $(C_{13}H_{17}NO_4S) \cdot K^+$ 9 \pm 7% ($p < 0,05$), 21 \pm 5,8% ($p < 0,05$) и 12 \pm 6% ($p < 0,05$), соответственно. Остальные кандидаты не проявили нейропротективной активности.
- Для дальнейшего изучения нейропротективной активности на животных были выбраны два кандидата $(C_9H_{17}NO_4S) \cdot K^+$ и $(C_{13}H_{17}NO_4S) \cdot K^+$.