

УДК 577.112.6:615.214.31

# Дипептидный лиганд транслокаторного белка ГД-23 проявляет анксиолитическую и ноотропную активности

П. Ю. Поварнина\*, Т. А. Гудашева, О. А. Деева, С. А. Ярков, М. А. Яркова, С. Б. Середенин  
Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, 125315,

Москва, ул. Балтийская, 8

\*E-mail: povarnina@gmail.com

Поступила в редакцию 11.11.2014

**РЕФЕРАТ** TSPO – белок-переносчик холестерина в митохондриальный матрикс (транслокаторный белок), участвует в биосинтезе нейростероидов. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова сконструирован топологический аналог лиганда TSPO Алпидема – дипептид ГД-23 (амид N-карбобензоксид-*L*-триптофан-*L*-изолейцина). Установлено, что ГД-23 в дозах 0.05–0.5 мг/кг (в/б) проявляет анксиолитическую активность в приподнятом крестообразном лабиринте и ноотропную активность в тесте распознавания нового объекта в условиях скополаминовой амнезии у грызунов. Показано, что ГД-23 не влияет на спонтанную двигательную активность, что исключает его седативное действие. Анксиолитическая и ноотропная активности ГД-23 блокируются антагонистом TSPO РК11195, что подтверждает участие TSPO в фармакологических эффектах дипептида.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** транслокаторный белок, дипептид, ГД-23, анксиолитическая активность, ноотропная активность.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** TSPO – транслокаторный белок (translocator protein); ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт; в/б – внутривенно; п/к – подкожно.

## ВВЕДЕНИЕ

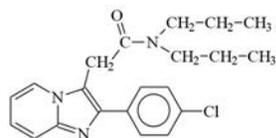
Эпидемиологические данные свидетельствуют о широком распространении тревожных расстройств [1]. В качестве анксиолитиков быстрого действия применяются бензодиазепины, связывающиеся с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -субъединицами ГАМК<sub>A</sub>-рецептора и вызывающие аллостерически усиление трансмиссии ГАМК<sub>A</sub> [2]. Наряду с высокой эффективностью бензодиазепины обладают рядом побочных эффектов – седацией, миорелаксацией, когнитивными нарушениями, а при их длительном применении возникают толерантность и зависимость.

В настоящее время существуют две основные стратегии разработки анксиолитиков быстрого действия, свободных от побочных эффектов. Первая состоит в создании высокоселективных агонистов  $\alpha$ 2- и  $\alpha$ 3-субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, опосредующих анксиолитический эффект [2]. Вторая стратегия [1] заключается в разработке фармакологически активных лигандов транслокаторного белка (TSPO), также известного как периферический бензодиазепиновый рецептор.

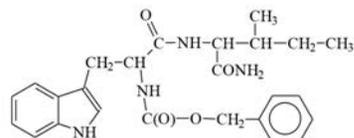
TSPO локализован на внешней мембране митохондрий в основном в клетках, продуцирующих стероидные гормоны, включая клетки центральной и периферической нервной системы [3]. TSPO участвует в трансмембранном транспорте холестерина из цитоплазмы в митохондриальный матрикс, этот процесс считается ключевым этапом синтеза нейростероидов [4]. Как известно, нейростероиды являются эндогенными лигандами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, вызывающими анксиолитическое действие. Анксиолитические свойства некоторых нейростероидов, например прегналона, хорошо изучены [5]. TSPO и нейростероиды вовлечены в патогенез тревожных расстройств. Так, содержание TSPO в клетках крови, а также нейростероидов в крови и спинномозговой жидкости снижено у людей с тревожными расстройствами [6, 7]. Нейростероиды и бензодиазепины связываются с разными сайтами ГАМК<sub>A</sub>-рецептора [1], что определяет различия в их фармакологическом действии. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что лиганды TSPO стимулируют нейростероидогенез [5].

Лиганды TSPO изучают в качестве селективных анксиолитиков быстрого действия [5, 8].

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН с использованием стратегии создания коротких пептидов с заданной фармакологической активностью на основе структур непептидных лекарственных препаратов [9] был сконструирован топологический аналог анксиолитика Алпидема (первого соединения из группы пиразолпиримидиновых лигандов TSPO), представляющий собой замещенный дипептид амид N-карбобензоксид-*L*-триптофанил-*L*-изолейцина (ГД-23). Этот дипептид, как и Алпидем, содержит два ароматических фармакофора и один алифатический, сходным образом расположенные в пространстве относительно друг друга. ГД-23 был получен методом классического пептидного синтеза в растворе с использованием активированных N-оксисукцинимидных эфиров.



Алпидем



ГД-23

Цель данной работы состояла в выявлении фармакологического спектра действия ГД-23, включающего анксиолитический и ноотропный эффекты. Для подтверждения вовлеченности TSPO в эффекты дипептида ГД-23 анализировали его антагонизм со специфическим лигандом-антагонистом TSPO – соединением РК11195.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Вещества

Амид N-карбобензоксид-*L*-триптофанил-*L*-изолейцина (ГД-23) синтезирован в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова как описано ранее [10].  $T_{пл}$  214–216°C,  $[\alpha]_D^{20} - 23^\circ$  (с 1; DMF), спектр  $^1H$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 0.80 (3 H, т,  $C^{\delta}H_3$  Ile), 0.83 (3 H, д,  $C^{\gamma}H_3$  Ile), 1.07 и 1.44 (2 H, два м,  $C^{\gamma}H_2$  Ile), 1.72 (1 H, м,  $C^{\beta}H$  Ile), 2.92 и 3.11 (2 H, два дд,  $C^{\beta}H$  Trp), 4.17 (1 H, дд,  $C^{\alpha}H$  Ile), 4.34 (1 H, м,  $C^{\alpha}H$  Trp), 4.93 и 4.98 (2 H, 2 д,  $-OCH_2C_6H_5$ ), 6.95–7.28 (10 H, м,  $-OCH_2C_6H_5$ , индол), 7.46 (1 H, д, NH Trp), 7.77 (1 H, д, NH Ile), 7.41 и 7.13 (2 H, два с,  $NH_2$  амид), 10.80 (1 H, с, NH индол). Элементный анализ соответствует брутто-формуле  $C_{25}H_{30}N_4O_4$ , данные отклоняются от теоретических не более чем на 0.4%. Хроматографическая гомогенность подтверждена методом тонкослойной хроматографии и ВЭЖХ. Скополамин и ингибитор РК11195 (N-метил-N-(1-метил-пропил)амид

1-(2-хлорфенил)-изохинолин-3-карбоновой кислоты) получены в компании Sigma-Aldrich (США).

Дипептид ГД-23 и соединение РК11195 суспендировали в 0.05% водном растворе Твин-80 из расчета 2 мл/кг массы тела крыс и вводили внутрибрюшинно (в/б). ГД-23 вводили в дозах 0.05; 0.5; 0.1; 1 и 5 мг/кг (мышам и крысам), а РК11195 в дозах 10 (мышам) и 3 мг/кг (крысам) [5]. Скополамин разводили в физиологическом растворе из расчета 1 мл/кг массы тела крыс и вводили подкожно (п/к) в дозе 2 мг/кг. Контрольным животным вместо ГД-23 и/или РК11195 вводили 0.05% водный раствор Твин-80 (в/б), а вместо скополамина – физраствор (п/к).

### Животные

Эксперименты были выполнены на 107 беспородных крысах-самцах массой 350–480 г, полученных в филиале «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, и 80 мышах-самцах CD1 массой 19–25 г, полученных в питомнике лабораторных животных «Пушино» при Филиале Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Животных содержали в контролируемых условиях вивария (температура 20–22°C, 12-часовой цикл освещения) при свободном доступе к пище и воде. Эксперименты выполняли в светлое время суток с 10.00 до 14.00 ч по местному времени. Животных распределяли по группам произвольным образом по критерию массы тела. Перед опытом животных выдерживали в экспериментальной комнате в «домашних» клетках в течение 24 ч. При работе соблюдали требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований. Все манипуляции с животными были одобрены биоэтической комиссией Института (протокол заседания № 1 от 15.09.2014).

## ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГД-23

### Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ)

Метод ПКЛ широко используется в настоящее время для оценки анксиолитического действия [11].

Установка ПКЛ для мышей была выполнена из поливинилхлорида серого цвета и представляла собой две пересекающиеся под прямым углом горизонтальные дорожки 65 × 5 см. Два противоположных отсека имели непрозрачные вертикальные стенки высотой 15 см. Лабиринт был приподнят от пола на 40 см. В месте перекрестия плоскостей находилась открытая центральная платформа размером 5 × 5 см. Животное помещали в центр уста-

новки. В течение 5 мин регистрировали число заходов и время пребывания в закрытых и открытых рукавах. Анксиолитическую активность ГД-23 оценивали на основе следующих параметров: времени, проведенного в открытых рукавах; числа заходов в открытые рукава, а также наиболее адекватного параметра (не зависящего от уровня двигательной активности и времени, проведенного в центре установки) – времени в открытых рукавах и числа заходов в открытые рукава в процентах по отношению соответственно к суммарному времени и к числу заходов в открытые и закрытые рукава [11].

#### Дизайн исследования

Дипептид ГД-23 вводили животным за 30 мин до теста. В эксперименте по изучению антагонизма ГД-23 с блокатором TSPO соединение РК11195 вводили за 30 мин до ГД-23.

### ИЗУЧЕНИЕ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ГД-23

#### Тест распознавания нового объекта

Тест распознавания нового объекта основан на естественном для животных предпочтении новизны и позволяет оценить рабочую память [12]. Крысу сажали в клетку Т4 с опилками, идентичную ее домашней клетке, и давали ей 5 мин для адаптации. В качестве объектов использовали банки с жидкостью объемом 0.33 л: металлические, герметично закрытые металлическими крышками, желто-оранжевого цвета, и стеклянные, герметично закрытые, зеленого цвета. Критериями выбора объектов служили различия по форме, цвету и материалу при примерно одинаковом размере; вес, достаточный для того, чтобы крыса не могла их легко уронить и перемещать по клетке; относительно простая форма, не предполагающая предпочтительность для животного одного объекта перед другим.

Тест состоял из фазы ознакомления и тестовой фазы. В фазу ознакомления в два ближайших угла клетки помещали два одинаковых незнакомых для крысы объекта. В течение 4 мин регистрировали время исследования крысой каждого объекта, после чего объекты убирали. Перерыв между фазой ознакомления и тестом – 3 мин, в это время животное оставляли в клетке, где проводился тест. В фазу теста в те же углы клетки, что и в фазу ознакомления, помещали новую пару объектов, в которой один объект был идентичен объектам, предъявлявшимся ранее, а второй был незнакомым. В течение 4 мин регистрировали время исследования знакомого и нового объектов. Положения знакомого и нового объектов (правый и левый угол) меняли от животного к животному. Перед каждым тестом объекты протирали

спиртом для уничтожения меток, оставленных предыдущим животным. Исследованием считали обнюхивание, когда нос животного находился на расстоянии не более 2 см от объекта. Для оценки рабочей памяти крыс использовали коэффициент дискриминации ( $K_d$ ) [13], который рассчитывали по формуле:  $K_d = (\text{время (нов)} - \text{время (знаком)}) / (\text{время (нов)} + \text{время (знаком)}) \times 100\%$ , где «время (нов)» и «время (знаком)» – время исследования нового и знакомого объектов в фазу теста соответственно.

#### Дизайн исследования

Амнезия, вызванная блокатором центральных м-холинорецепторов скополамином, используется в качестве модели для выявления ноотропных свойств фармакологических соединений [14, 15].

ГД-23 вводили за 1 ч до скополамина. Через 30 мин после введения скополамина проводили тест распознавания нового объекта. В эксперименте по изучению антагонизма ГД-23 с блокатором TSPO соединение РК11195 вводили через 30 мин после ГД-23. Через 30 мин после инъекции скополамина проводили тест распознавания нового объекта.

#### Статистическая обработка

Межгрупповые различия анализировали с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Данные представляли в виде средних и стандартных отклонений или в виде медиан и интерквартильных интервалов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### ГД-23 проявляет анксиолитическую активность в тесте ПКЛ

В тесте ПКЛ дипептид ГД-23 в дозе 0.1 и 0.5 мг/кг статистически значимо увеличивал как время пребывания мышей в открытых рукавах (в 5–6 раз по сравнению с контролем), так и число заходов в открытые рукава (в 2–3 раза). Кроме того, ГД-23 в 5–6 раз увеличивал время (%) пребывания в открытых рукавах по отношению к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах, что считается наиболее адекватным критерием анксиолитического действия (табл. 1). Таким образом, ГД-23 в дозе 0.1 и 0.5 мг/кг проявлял выраженную анксиолитическую активность.

#### Анксиолитический эффект ГД-23 зависит от взаимодействия с TSPO

Предварительное введение антагониста TSPO – соединения РК11195 – в дозе 10.0 мг/кг практически полностью блокировало анксиолитический эффект

Таблица 1. Влияние соединения ГД-23 на поведение беспородных мышей CD1 в тесте ПКЛ

ГД-23, доза, мг/кг	Время в открытых рукавах, с	Время в закрытых рукавах, с	Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава	Время в открытых рукавах /сумма времени в открытых и закрытых рукавах, %	Число заходов в открытые рукава /число заходов в открытые и закрытые рукава, %
Контроль	14.25 (7.21)	232.88 (38.16)	1.88 (1.46)	7.50 (2.07)	6.06 (3.56)	19.43 (12.56)
0.1	81.88* (32.40)	146.75* (43.57)	4.38* (1.51)	9.25 (3.62)	36.58* (15.71)	33.69 (13.17)
0.5	77.25* (42.53)	198.13 (50.87)	4.13* (2.36)	10.00 (3.85)	28.48* (16.51)	27.79 (7.39)
1.0	20.50 (6.05)	235.25 (19.51)	1.88 (1.46)	7.75 (2.05)	8.00 (2.36)	18.03 (7.75)
5.0	14.25 (7.21)	232.88 (38.16)	1.88 (1.46)	7.50 (2.07)	6.06 (3.56)	19.43 (12.56)

Примечания. Данные представлены в виде  $M(SD)$ , где  $M$  – среднее арифметическое;  $SD$  – стандартное отклонение; в каждой группе было по восемь животных; \* $p < 0.01$  по сравнению с группой «Контроль» ( $U$ -критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони).

Таблица 2. Влияние специфического ингибитора TSPO РК11195 на анксиолитический эффект ГД-23

Экспериментальные группы	Время в открытых рукавах, с	Время в закрытых рукавах, с	Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава	Время в открытых рукавах /сумма времени в открытых и закрытых рукавах, %	Число заходов в открытые рукава /число заходов в открытые и закрытые рукава, %
Контроль	41.50 (15.99)	131.00 (18.02)	3.13 (2.23)	8.25 (1.91)	23.87 (7.58)	25.78 (13.16)
РК11195 (10 мг/кг)	30.13 (26.82)	167.25 (13.92)*	3.00 (2.98)	8.63 (2.39)	14.43 (11.82)	22.20 (17.77)
ГД-23 (0.5 мг/кг)	105.50* (27.93)	106.88* (9.51)	7.38* (1.06)	7.63 (1.41)	48.99** (7.87)	49.33** (7.59)
РК11195 (10.0 мг/кг) + ГД-23 (0.5 мг/кг)	50.00# (26.60)	125.13 (22.92)	5.38 (2.88)	9.38 (3.11)	27.15## (11.08)	35.11# (9.35)

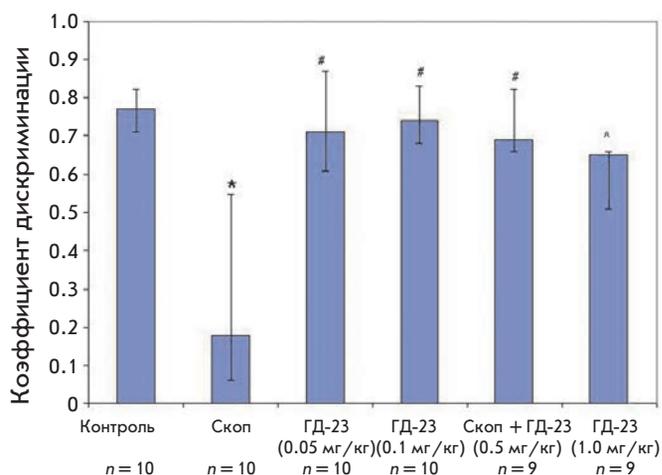
Примечания. Данные представлены в виде  $M(SD)$ , где  $M$  – среднее арифметическое;  $SD$  – стандартное отклонение; в каждой группе было по восемь животных; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  по сравнению с группой «Контроль»; # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$  по сравнению с группой «ГД-23(0.5 мг/кг)» ( $U$ -критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони).

ГД-23 в тесте ПКЛ (табл. 2). У животных, получивших инъекцию РК11195 перед ГД-23, время в открытых рукавах и процент времени в открытых рукавах снижались практически до уровня в контроле. Процент заходов в открытые рукава также снижался по сравнению с группой, получившей только ГД-23. При этом сам РК11195 в дозе 10.0 мг/кг не влиял на параметры, связанные с тревожностью, а именно, время и число заходов в открытые рукава, а также процент времени и процент заходов в открытые рукава. Таким образом, антагонизм РК11195 и ГД-23 связан, по-видимому, с конкуренцией за одну и ту же молекулярную мишень. Это свидетельствует о зави-

симости анксиолитического действия ГД-23 от взаимодействия с рецепторным участком TSPO.

#### ГД-23 улучшает рабочую память крыс в условиях скополаминовой амнезии

Не выявлено межгрупповых различий по суммарному времени исследования объектов в фазу ознакомления и в фазу теста, т.е. уровень исследовательской активности в группах был примерно одинаковым. В тестовую фазу контрольные животные значительно больше времени исследовали новый объект, чем знакомый. Введение скополамина значительно ухудшало способность животных к распознаванию



ГД-23 противодействует скополаминовой амнезии в тесте распознавания нового объекта. ГД-23 вводили в/б за 1 ч до скополамина (0.2 мг/кг, п/к). Через 30 мин после введения скополамина проводили тест распознавания нового объекта. Коэффициент дискриминации, отражающий разницу между временем исследования нового и знакомого объектов по отношению к суммарному времени исследования нового и знакомого объектов в фазу теста, рассчитывали по формуле:  $K_d = (\text{время (нов)} - \text{время (знаком)}) / (\text{время (нов)} + \text{время (знаком)})$ . Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. n – число животных в группах; \*p < 0.05 по сравнению с контролем, #p < 0.05 и по сравнению с группой «скополамин» (U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони)

объектов, что выражалось в уменьшении  $K_d$  в группе «скополамин» примерно в 4 раза по сравнению с контролем.

Дипептид ГД-23 в дозе 0.05, 0.1 и 0.5 мг/кг статистически значимо противодействовал скополаминовой амнезии с наиболее выраженным эффектом в дозе 0.1 мг/кг, а в дозе 1.0 мг/кг вызывал тенденцию к снижению эффекта скополамина (рисунки).

### Ноотропный эффект ГД-23 в условиях скополаминовой амнезии у крыс обусловлен взаимодействием с TSPO

Введение антагониста TSPO РК11195 полностью блокировало ноотропный эффект ГД-23. Коэффициенты дискриминации (отражающие рабочую память) у крыс, получивших ГД-23 и РК11195 на фоне скополаминовой амнезии, и у животных, получивших только скополамин, не отличались (табл. 3). Сам РК11195 не влиял на поведение животных в данном тесте. Таким образом, как и в случае анксиолитического эффекта, ноотропный эффект ГД-23 обусловлен, по-видимому, его взаимодействием с TSPO.

Таблица 3. Антагонист TSPO РК11195 противодействует ноотропному эффекту ГД-23 в условиях скополаминовой амнезии у крыс в тесте распознавания нового объекта

Группа	n	Коэффициент дискриминации
Контроль	8	0.8 (0.75–0.9)
Скополамин	9	0.08 (0.03–0.24)*
Скополамин + ГД23	10	0.66 (0.52–0.95)#
Скополамин + ГД23 + РК11195	9	0.14 (-0.1–0.42)^
Скополамин + РК11195	7	0.4 (0.23–0.44)
РК 11195	6	0.8 (0.64–0.99)

Примечания. ГД-23 (0.1 мг/кг, в/б) вводили за 1 ч до скополамина (0.2 мг/кг, п/к). РК11195 (3 мг/кг, в/б) вводили через 30 мин после ГД-23 и за 30 мин до скополамина. Через 30 мин после введения скополамина проводили тест распознавания нового объекта. Коэффициент дискриминации, отражающий разницу между временем исследования нового и знакомого объектов по отношению к суммарному времени исследования нового и знакомого объектов в фазу теста, рассчитывали по формуле:  $K_d = (\text{время (нов)} - \text{время (знаком)}) / (\text{время (нов)} + \text{время (знаком)})$ . n – число животных в группах, \*p < 0.05 по сравнению с контролем, #p < 0.01 по сравнению с группой «скополамин», ^ – p < 0.01 по сравнению с группой «ГД23 + скополамин» (U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони). Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что дипептидное соединение ГД-23, сконструированное на основе первого представителя группы пирозолпиримидиновых лигандов TSPO Алпидема, обладает выраженной анксиолитической и ноотропной активностями в интервале доз 0.05–0.5 мг/кг при в/б введении. Анксиолитическая и ноотропная активности ГД-23 практически полностью блокируются антагонистом TSPO РК11195, что свидетельствует об участии TSPO в фармакологических эффектах ГД-23.

Лиганды TSPO с анксиолитической активностью разрабатываются рядом научных групп. Так, в Институте фармакологии и токсикологии Пекина (КНР) разрабатывается соединение YL-IPA08 [N-этил-N-(2-пиридинилметил)-2-(3,4-ихлорфенил)-7-метилимидазо-[1,2-a]-пиридин-3-ацетамидгидрохлорид], которое проявляет анксиолитическую и антидепрессивную активности при пероральном введении на модели постстрессового тревожного расстройства у мышей, а также увеличивает содержание аллопрегнанолона в коре голов-

ного мозга и плазме крови у крыс на той же модели [8]. В настоящее время это соединение находится на этапе доклинических исследований. В компании Dainippon Pharmaceutical (Осака, Япония) изучено соединение AC-5216 (XBD173, [N-бензил-N-этил-2-(7,8-дигидро-7-метил-8-оксо-2-фенил-9H-пурин-9-ил)ацетамид]), обладающее при пероральном применении анксиолитической и антидепрессивной активностью в ряде тестов, при этом не оказывающее миорелаксирующего эффекта и не ухудшающее память [5]. К сожалению, клинические испытания соединения XBD173 были прекращены на фазе II в связи отсутствием выраженного терапевтического эффекта [ClinicalTrials.gov identifier: NCT00108836].

Известные на настоящий момент лиганды TSPO – это изохинолиновые карбоксамиды, бензоксазепины, производные индола, имидазопиридины, производные феноксифенилацетамида, пиразолопиримидины [16]. Нами впервые создан лиганд TSPO пептидной природы. Преимуществами пептидных препаратов являются высокая активность, низкая токсичность, меньшая вероятность развития толерантности и зависимости.

Соединение ГД-23 проявляет не только выраженную анксиолитическую активность, но и ноотропный эффект на модели скополаминовой амнезии. Этот эффект ГД-23 можно предположительно объяснить, как и его анксиолитический эффект, стимуляцией синтеза нейростероидов, характерной для агони-

стов TSPO. Известно, что некоторые нейростероиды, в частности аллопрегнанолаон, дегидроэпиандростерон, кортизол и кортикостерон, стимулируют память и обучение, а снижение их содержания при различных патологических состояниях или при старении коррелирует с когнитивным дефицитом [17]. Таким образом, в отличие от бензодиазепинов, одним из побочных эффектов которых является ухудшение когнитивных функций, ГД-23 обладает ноотропными свойствами. Причем эти свойства ГД-23 проявляет в тех же дозах, что и анксиолитические. Кроме того, ГД-23 не влияет на спонтанную двигательную активность мышцей (данные не приводятся), что свидетельствует об отсутствии у ГД-23 в изученном диапазоне доз седативных свойств.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработки дипептидного лиганда TSPO ГД-23 в качестве потенциального анксиолитика быстрого действия, не обладающего побочными эффектами бензодиазепинов. ●

*Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» на 2014 год, проект «Конструирование, синтез и выявление фармакологических свойств оригинальных лигандов митохондриального транслокаторного белка TSPO».*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nothdurfter C., Baghai T.C., Schüle C., Rupprecht R. // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2012. V. 262. № 2. P. 107–112.
2. Rudolph U., Knoflach F. // Nat. Rev. Drug Discov. 2011. V. 10. № 9. P. 685–697.
3. Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., Baghai T.C., Fan J., Akula N., Groyer G., Adams D., Schumacher M. // Nat. Rev. Drug Discov. 2010. V. 9. № 12. P. 971–988.
4. Lacapère J.J., Papadopoulos V. // Steroids. 2003. V. 68. № 7–8. P. 569–585.
5. Kita A., Kohayakawa H., Kinoshita T., Ochi Y., Nakamichi K., Kurumiya S., Furukawa K., Oka M. // Br. J. Pharmacol. 2004. V. 142. № 7. P. 1059–1072.
6. Nothdurfter C., Rammes G., Baghai T.C., Schüle C., Schumacher M., Papadopoulos V., Rupprecht R. // J. Neuroendocrinol. 2012. V. 24. № 1. P. 82–92.
7. Pinna G., Rasmusson A.M. // J. Neuroendocrinol. 2012. V. 24. № 1. P. 102–116.
8. Zhang L.M., Qiu Z.K., Zhao N., Chen H.X., Liu Y.Q., Xu J.P., Zhang Y.Z., Yang R.F., Li Y.F. // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. V. 17. № 10. P. 1659–1669.
9. Гудашева Т.А. // Вестник РАМН. 2011. № 7. С. 8–16.
10. Гудашева Т.А., Деева О.А., Мокров Г.В., Ярков С.А., Яркова М.А., Середенин С.Б. // ДАН. 2015. Т. 464. № 3. С. 361–364.
11. File S.E. // Behav. Brain Res. 2001. V. 125. № 1–2. P. 151–157.
12. Ennaceur A., Delacour J. // Behav. Brain Res. 1988. V. 31. № 1. P. 47–59.
13. Barsegyan A., McGaugh J.L., Roozendaal B. // Front. Behav. Neurosci. 2014. № 8. P. 160.
14. Verloes R., Scotto A.M., Gobert J., Wülfert E. // Psychopharmacology (Berl.). 1988. V. 95. № 2. P. 226–230.
15. Горелов П.И., Островская Р.У., Сазонова Н.М. // Эксп. клин. фармакол. 2013. V. 76. № 7. P. 3–5.
16. James M.L., Selleri S., Kassiou M. // Curr. Med. Chem. 2006. V. 13. № 17. P. 1991–2001.
17. Vallee M., Mayo W., Koob G.F., Le Moal M. // Int. Rev. Neurobiol. 2001. № 46. P. 273–320.