

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь

Нейропептиди та їхнє місце в лікуванні захворювань нервової системи (частина II)

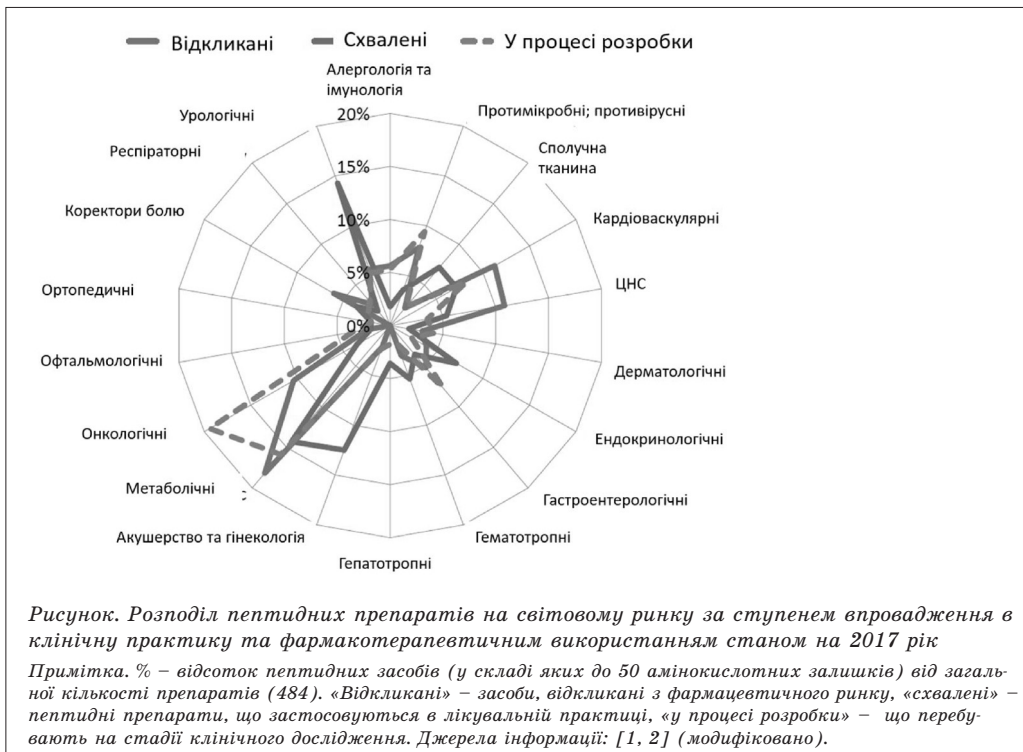
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: нейропептиди, нервова система, патологія, лікування

У першій частині огляду наведено докладну характеристику основних ендогенних регуляторних нейропептидів. Другу частину присвячено аналізу сучасних лікарських препаратів пептидної природи.

Протягом останніх трьох десятиліть у світі стрімко зростає кількість пептидних препаратів (ПП). Наразі їх налічується понад 500, близько 100 з яких перебуває на стадії клінічного вивчення [1, 2]. За цей час окремі ПП стали «блокбастерами» фармацевтичного ринку, оскільки об'єм їхніх продажів перевищив 1 млрд доларів США: глатирамеру ацетат («Копаксон», компанія «Тева», Ізраїль) – лікування роз-

сіяного склерозу (РС); ліраглутид («Віктоза», «Саксенда», компанія «Novo Nordisk», Данія) – лікування цукрового діабету II типу та ожиріння; октреотид («Сандостатин», компанія «Novartis Pharma», Швейцарія) – лікування акромегалії, симптомів карциноїдного синдрому та гіперсекреції вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП); терипаратид («Фортео», компанія «Lilly France», Франція) – лікування остеопорозу; кортикотропін («Актар», компанія «Mallinckrodt Pharmaceuticals», США) – лікування дитячих епілептичних спазмів, РС та аутоімунних захворювань [1]. Розподіл наявних пептидних лікарських засобів (ЛЗ) за ступенем впровадження в клінічну практику та фармакотерапевтичним використанням (за [1, 2]) наведено на рисунку.



Широко розповсюджені ПП на пострадянському просторі, де їхня кількість сягнула десятків найменувань. Деякі з них занесено до переліку життєво необхідних засобів (наприклад, семакс, 1 % розчин для інтраназального (і/н) застосування) – за гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) [3].

Високий попит на ПП зумовлений їхньою високою біологічною активністю. Оскільки наука, яка вивчає регуляторні білки, їхні фрагменти та роль в організмі (пептидоміка), є відносно молодою галуззю знань, створення перших ПП прийшлося на кінець другої половини минулого століття [4].

Сьогодні спостерігається стрімке зростання кількості нових біологічно активних сполук (БАС) пептидної природи та створених на їхній основі високо-ефективних ЛЗ. Це стосується й ПП нейротропної дії.

Існуючі ПП класифікують за спрямованістю ефекту та функціональною активністю: неспецифічні (солкосерил, актовегін) і відносно специфічні (органотропні) – церебралізін, кортексин, тималін, ноопепт тощо [5]. У свою чергу, ПП нейротропної дії можна розподілити на дві основні групи за складом: а) комплексні препарати тваринного походження, що містять суміш

амінокислот (АК), олігопептидів, вітамінів і мікроелементів (наприклад, церебралізін, кортексин); б) монокомпонентні олігопептидні засоби (давунетид, семакс тощо). Відповідний розподіл пептидних ЛЗ наведено в таблицях 1 і 2.

Найпершим багатокомпонентним ПП, який має широкий спектр фармакологічних ефектів і тому використовується не виключно в неврології, є депротеїнізований гемодериват з крові телят (ДГКТ), виведений на ринок компанією Solco Basle Research Laboratories (Швейцарія) під назвою **солкосерил** у 1950-х роках. У 1976 році з'явився близький до солкосерилу (фактично його біосиміляр) препарат **актовегін**, розроблений компанією Hormon Chemie München (нині частина Takeda Austria GmbH, Австрія). Ці препарати містять комплекс низькомолекулярних сполук неорганічної (йони калію, натрію, кальцію, магнію, хлору, фосфору) та органічної (глікосфінголіпіди, ейкозаноїди, гексози, лактат, ацетат, сукцинат, вільні жирні кислоти, оксистероли, азотвмісні сполуки, зокрема, олігопептиди, поліаміни, нуклеозиди, холін, вітаміни) природи масою до 5 кДа [6, 7]. Препарати ДГКТ чинять плейотропний вплив на ЦНС. Нейропротекторний ефект ДГКТ полягає в покращанні цере-

Таблиця 1

Препарати нейротропної дії комплексного пептидного складу та основні види їхньої фармакологічної активності

Назва	Фармакологічна дія	Джерело літератури
Актовегін	Нейропротекторна, нейрометаболічна, покращання церебральної мікрогемодинаміки	[6–10]
Кортексин	Нейротрофічна, протисудомна, ноотропна, антигіпоксична, антиастенічна	[25–29]
Славінорм	Геропротекторна, покращання церебральної мікрогемодинаміки, антиатеросклеротична	[30, 31]
Солкосерил	Нейропротекторна, нейрометаболічна, покращання церебральної мікрогемодинаміки	[6–10]
Церебрал	Нейротрофічна, ноотропна	[21–25]
Цереброкурин	Нейропротекторна, нейротрофічна, ноотропна, антиоксидантна	[26, 27]
Церебралізін	Нейротрофічна: нейропротекторна, нейрорепаративна, посилення нейропластичності та нейрогенезу, імуномодуюча, антидепресантна	[11–20]

Олігопептидні препарати нейротропної дії та основні види їхньої фармакологічної активності

Назва	Фармакологічна дія	Джерело літератури
Афамеланотид	Нейропротекторна, нейрорепаративна, ноотропна	[62–68]
Давунетид	Нейропротекторна, нейротрофічна, ноотропна	[74–76]
Дельтаран	Стреспротекторна, нейропротекторна, адаптогенна, антидепресантна, антигіпоксична	[9, 80, 81]
Дилепт	Антипсихотична, ноотропна	[95–98]
Епіталон	Актопротекторна, нормалізація циркадних ритмів, антиоксидантна, геропротекторна, ноотропна	[69–71]
Зиконотид	Знеболювальна, нейропротекторна	[77–79]
Карбетоцин	Антиадиктивна (↓ проявів толерантності, залежності та синдрому відміни в разі зловживання опіоїдними анальгетиками)	[99]
Карнозин	Антигіпоксична, антиоксидантна, нейропротекторна, протисудомна, стреспротекторна, помірна антидепресантна, послаблення негативної симптоматики шизофренії	[72, 73]
Кортаген	Нейротрофічна, ноотропна, антигіпоксична, антиоксидантна	[38, 39]
Ліраглутид	Покращання поглинання глюкози мозковою тканиною та її енергозабезпечення, анорексигенна, нейропротекторна за нейродегенеративних захворювань	[82–85]
Містиксин	Стимуляція нейропластичності за механізмом «long-term potentiation», антиексайтотоксична, нейропротекторна	[100]
Монтирелін	Нейропротекторна	[102]
Ноопепт	Ноотропна, нейропротекторна, анксиолітична, антидепресантна, стреспротекторна, потенціувальна (щодо протисудомних засобів)	[88–94]
Семакс	Ноотропна, нейропротекторна, антиоксидантна, антигіпоксична, адаптогенна, нейротрофічна	[9, 45, 51–61]
Селанк	Анксиолітична, антидепресантна, ноотропна, адаптогенна, нейропротекторна	[40, 41, 43–50]
Талтирелін	Нейропротекторна, антидепресантна, аналептична	[102–104]

брального кровопостачання, інсулінопо-
дібній стимуляції поглинання глюкози
нервовою тканиною, підвищенні забез-
печення нейронів киснем та, як наслідок,
посиленні синтезу АТФ. Згідно з гіпотезою
А. Stelmakh et al. [7], позитивний нейро-
метаболический вплив ДГКТ реалізується
за рахунок стимулювання функції ендотелі-
альної убіквітин-залежної системи деградації
білків. Такі властивості солкосерилу й акто-
вегіну дозволяють використовувати їх з метою тера-

пії гострих і хронічних розладів мозко-
вого кровообігу, гіпоксичних і травма-
тичних станів головного мозку (ГМ) [8,
9]. Незважаючи на тривалий період ек-
спериментального та клінічного вивчен-
ня препаратів ДГКТ, а також понад 70-річ-
ний термін їхнього використання в медич-
ній практиці, єдиним багаточетровим рандо-
мізованим подвійним сліпим плацебо-контро-
льованим клінічним дослідженням (КД) у
пацієнтів з когнітивними порушеннями

е дослідження ARTEMIDA, проведене в 2015 році. За результатами 12-місячного вивчення ефективності ДГКТ у 255 хворих, які перенесли інсульт, з'ясовано, що ефект цього препарату статистично значущо не відрізняється від плацебо, тому клінічних даних для підтвердження його нейропротекторного ефекту недостатньо [10].

На противагу препаратам ДГКТ, протеолітична пептидна фракція головного мозку (ПФМ) свиней, яка виведена на ринок у 1973 році під назвою **церебролізин** (Ebewe Pharma GmbH, Австрія), є єдиним комплексним нейроспецифічним ПП, що має доказову базу нейропротекторної активності за даними Бібліотеки Кокранівського співробітництва [11, 12]. **Церебролізин** на 25 % складається з фракції низькомолекулярних пептидів, серед яких найбільшу роль у реалізації фармакологічного ефекту відіграють пептидні фрагменти нейротрофічних факторів (фактора росту нервів (ФРН, ділянка 119-123 (*Gly-Glu-Phe-Ser-Val*) і 186-192 (*Asn-Ser-Tyr-Cys-Thr-Thr-Thr*), циліарного нейротрофічного фактора, гліального нейротрофічного фактора, інсуліноподібних ростових факторів 1 (ІПФ-1) і 2 типу тощо (ІПФ-2) та нейроактивні олігопептиди. До фракції останніх належать нейропептид VF (*Pro-Gln-Arg-Phe*), гіпокретин (*Cys-Cys-Arg-Gln-Lys*), галанін (*Trp-Trp-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr*), енкефалінподібні коротколанцюгові пептиди (*Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu*, *Gly-Gly-Phe-Leu-Arg* та *Tyr-Gly-Gly-Phe-Met*), глутатіон (*γ-Glu-Cys-Gly*) і тироліберин (*pGlu-His-Pro-amide*) [13, 14]. До складу ПП входять також АК (*Asp, Gly, Pro*), макро- та мікроелементи (магній, калій, фосфор, селен), вітаміни [14]. Завдяки комплексному складу препарат ефективний за лікування низки захворювань ЦНС (гострої та хронічної ішемії ГМ, деменції різноманітного генезу, судинної та діабетичної енцефалопатії, геморагічного інсульту, травматичних уражень ГМ тощо) [15]. Останнім часом церебролізин вводять до схем лікування депресивних розладів [16] і синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) [17].

Серед молекулярно-клітинних механізмів захисної активності церебролізи-

ну виділяють такі ланки [18–20]: зниження накопичення β-амілоїдного білка (β-АБ) і τ-протеїну за посередництва регуляції активності циклінозалежної кінази-5 (CDK-5) та кінази глікогенсинтази 3β (GSK3β); модулювання нейрозапальної реакції в разі хвороби Альцгеймера (ХА) шляхом зниження експресії ІЛ-1β, ФНП-α і зменшення щільності рецепторів останнього; збільшення рівнів циркулюючих нейротрофінів (нейротрофічного фактора мозку (НФМ) та ІПФ-1), стимуляція нейро- та ангиогенезу за рахунок активації низькоафінних рецепторів нейротрофінів TrkA і TrkB, а також нейропротекторних каскадів PI3K/Akt (Phosphoinositide 3-kinase/serine/threonine-specific protein kinase) і Shh (Sonic hedgehog); стимуляція поглинання та біотрансформації глюкози шляхом транслокації транспортера глюкози GLUT4 з цитоплазми нейронів на клітинну мембрану; покращання синаптичної нейропередачі, опосередкованої ГАМК_B, аденозинними A₁ та метаботропними глутаматними рецепторами (mGluR₁), холіноPOSITивна активність; мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефект. Таким чином, фармакодинаміка церебролізину охоплює значну кількість ефектів, притаманних нейропептидам (НП).

З початку 2000-х років в Україні виробляють і використовують у клінічній практиці аналоги церебролізину за складом і фармакологічною активністю – **церебрал** і **цереброкурин**, які мають низку переваг порівняно з оригінальним препаратом ПФМ свиней. Перший з них, що розроблений в Інституті фармакології та токсикології НАМН України, містить високоочищену ПФМ свиней, яким попередньо відтворювали гострий крововилив у мозок [21–25]. **Цереброкурин** є продуктом контрольованого протеолізу низькомолекулярних білків ембріонів крупної рогатої худоби, створений у Донецькому державному університеті імені М. Горького [26]. Обидва препарати відрізняються від церебролізину вмістом високоактивних БАС олігопептидної природи групи трофінотропінів – цито- та хемокінів, які утворюються в ГМ за дії патогенних

факторів (**церебрал**) або наявні в ембріональній тканині (**цереброкурин**). Відносна маса олігопептидів, що входять до складу цих ПП, не перевищує 1,5 кДа [22, 23]. Відповідно до результатів доклінічних досліджень цих ПП їхня ефективність переважає таку відомого аналога – церебролізину [27].

З 2002 року в РФ випускається ПП **кортексин**, який є комплексом L-АК та олігопептидів масою 1–10 кДа, що їх виділяють з кори ГМ телят [25]. **Кортексин** має широке коло показань (більшість нозологічних форм цереброваскулярної патології, нейроінфекційні хвороби, енцефалопатії різного генезу, розлади мовлення та рухових функцій тощо) [28–30]. Він чинить прогієпілєптичну дію, може тривалий час застосовуватися в дітей, зокрема, новонароджених [31]. У педіатрії препарат використовують для комплексної нейрореабілітації, що включає корекцію моторних та когнітивних порушень у дітей з церебральним паралічем, перинатальною енцефалопатією, СДУГ тощо [32].

Нейротропним комплексним ПП є **славінорм** – ЛЗ ангіо- та геропротекторної дії, запланований до промислового випуску в РФ. Цей ПП являє собою екстракт олігопептидів з судинної стінки молодих телят масою 72–678 Да [33]. Основним видом його фармакологічної активності є покращання мозкової мікрогемодинаміки, що робить препарат перспективним для лікування різноманітних судинних порушень ГМ, особливо в геріатричній практиці [34].

Оскільки фармакологічно активними інгредієнтами комплексних ПП є індивідуальні БАС, пошук нових нейротропних пептидних засобів спрямовано на дослідження властивостей коротколанцюгових олігопептидів, активність яких вирізняється специфічністю та меншою виразністю небажаних ефектів [35–37] (табл. 2).

На основі АК комплексу кортексину створено коротколанцюговий аналог – тетрапептид **кортаген** (*Ala-Glu-Asp-Pro*), який зберігає всі фармакологічні властивості кортексину за введення в 100 разів меншої дози (0,1 мг/кг проти 10 мг/кг) [38, 39].

До нейротропних олігопептидних препаратів належать також деривати адренокортикотропного гормона (АКТГ)₄₋₇ і тафцину, які стабілізовані трипептидним ланцюгом *Pro-Gly-Pro* – гептапептиди **семакс** (*Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*) і **селанк** (*Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro*) [40]. Гідрофобний амінокислотний триплет *Pro-Gly-Pro* виконує роль стабілізатора структури цих ЛЗ, забезпечуючи стійкість до пептидаз ГМ і тривалу дію [41]. **Селанк** (НВЦ «Пептоген», РФ) використовується і/н для лікування тривожних розладів у дозах, які в десятки разів менші за дози непептидних транквілізаторів. Він позбавлений побічних ефектів бензодіазепінів (гіпноседативних, амнестичних і міорелаксації) і нівелює когнітивні порушення, що виникають за їхньої відміни після тривалого застосування [42]. Окрім виразної анксиолітичної дії, **селанк** має помірну антидепресантну, адаптогенну та ноотропну активність (оптимізує процеси навчання та пам'яті, впливаючи на активність серотонін-, допамін- та адренергічної системи) [43–45]. Його протитривожний ефект пов'язують з модулюванням системи церебральних катехоламінів і пригніченням церебральних дипептидилпептидаз, за участі яких відбувається біодеградація лей-енкефаліну, що в свою чергу є ендogenous коректором психоемоційного стану (знижує тривожність, діючи на δ -опіатні рецептори) [46, 47]. За генералізованого тривожного розладу на тлі селанку Т_{1/2} лей-енкефаліну в культурі нейронів зростає в 2,16 разу [48]. Нейропротекторні властивості анксиолітика виявляються на тлі індукованої дисульфірамом і 6-гідроксидопаміном (6-ГДА) деструкції адренергічних нейронів та за блокади синтезу білка актиноміцином-Д. За цих умов препарат попереджає виникнення когнітивного дефіциту в щурів [43, 49, 50].

Нейропротекторний і ноотропний ЛЗ **семакс** (*Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*, НВЦ «Пептоген», РФ) створено на основі експериментальних свідчень про оптимальне поєднання нейротропних властивостей ділянки АКТГ₄₋₇ [51, 52]. Як і в структурі селанку, задля тривалості

ефекту молекулу **семаксу** стабілізовано трипептидом Pro-Gly-Pro. Таким чином досягнуті прийнятні фармакокінетичні властивості препарату (здатність швидко та вибірково накопичуватися в критичних для стимуляції когнітивних функцій структурах ГМ (нюхові цибулини, гіпокамп, кора) і висока тривалість ефекту за і/н введення) [53]. Ноотропні, нейропротекторні, антигіпоксичні, антиоксидантні, адаптогенні та нейротрофічні властивості **семаксу** дозволяють широко використовувати його як у неврології, нейрохірургії, психіатрії, так і в офтальмології, особливо у тих випадках, коли патологічний стан сітківки чи інших структур ока чинить несприятливий вплив на зоровий нерв [9, 45, 54, 55]. Препарат ефективний у пацієнтів з інсультом, транзиторними ішемічними атаками, хронічними порушеннями мозкового кровообігу, хворобою дрібних судин (small vessel disease), мігренню, черепно-мозковою травмою (ЧМТ), інтелектуально-мнестичними порушеннями різноманітного генезу, алкогольним абстинентним синдромом, атрофією та нейропатією зорового нерва [56, 57]. Нейропротекторні властивості **семаксу** пов'язані зі зростанням на його тлі експресії генів нейротрофічних факторів (перш за все НФМ, ФРН і нейротрофіну-3), а також їхніх рецепторів (TrkA, TrkB, TrkC і p75), зниженням умісту мРНК генів раннього реагування c-fos та c-jun, які за дії патологічних факторів опосередковують загибель нейрональних клітин шляхом апоптозу [54, 58, 59]. На тлі **семаксу** зменшується запальна реакція в ГМ, що супроводжується накопиченням протизапальних цитокинів (зокрема, інтерлейкіну-10). У цереброспінальній рідині зростає кількість антиапоптотичного білка bcl-2 й активність супероксиддисмутази [60]. За деякими даними, **семакс** коригує «мітохондріальну патологію», що розвивається за ГПМК і характеризується порушенням внутрішньоклітинного обміну кальцію, виходом цитохрому С у цитозоль та активацією каскаду проапоптотичних каспаз. Ноотропну дію пептидного нейропротектора пов'язують з впливом на ключові

ланки нейрональної пластичності, зокрема, з активацією метаботропних глутаматних рецепторів (mGluR), модуляцією холінорецепторів тощо [61]. Таким чином, **семакс** виявляє широкий профіль нейротропної активності та значною мірою розкриває терапевтичний потенціал молекули-прототипу – АКТГ.

В ЄС зареєстровано новий АКТГ¹⁻¹³-подібний пептид **афамеланотид** (*Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂*, скорочено – [*Nle⁴,D-Phe⁷*]-АКТГ¹⁻¹³), як фотопротекторний засіб за еритропоетичної протопорфірії та вітиліго [62]. Ця ділянка АКТГ відповідає АК послідовності іншого НП – α -меланоцитстимулювального гормону (α -МСГ), тому в англійській літературі **афамеланотид** більше відомий як NDP- α -MSH [63]. На противагу природній АК послідовності α -МСГ, у 4 положенні ланцюга **афамеланотиду** міститься АК норлейцин (Nle), а в 7 – D-ізоформа фенілаланіну [63]. Взаємодія цього ЛЗ з центральними меланокортиновими (MC₁- та MC₄-) рецепторами дозволяє використовувати його *off label* як нейропротекторний препарат. Наразі триває випробування ефективності **афамеланотиду** за ХА, паркінсонізму, травматичної хвороби мозку, ГПМК, шоку [64–68].

Окрім кортагену, селанку й семаксу до індивідуальних олігопептидних препаратів нейротропного профілю з немодифікованою АК послідовністю належать епіталон, карнозин, давунетид, зиконотид і дельтаран (суміш 1 частини нативного лінійного пептиду, що індукуює дельта-сон (delta-sleep inducing peptide, DSIP), та 10 частин гліцину) [9].

Тетрапептид **епіталон** (*Ala-Glu-Asp-Gly*) чинить ноотропний та актопротекторний ефекти як у лабораторних тварин за умов фізіологічного та прискореного старіння, так і в пацієнтів з амнестичними розладами [69]. Механізм його дії пов'язують зі стимуляцією рилізингу мелатоніну, який не лише нормалізує циркадні біоритми, проте чинить також антиоксидантний і нейропротекторний ефекти [70]. **Епіталон** активує рибосомальні гени, елонгує теломери в

соматичних клітинах, виявляючи таким чином геропротекторний ефект [71].

Карнозин (β -Ala-L-His) і **гомокарнозин** (*deamino-Dab-L-His*, де Dab – α , γ -діаміномасляна кислота) є важливими ендогенними дипептидними регуляторами функцій ЦНС вищих тварин, з яких перший використовується як нейропротекторний ЛЗ [72]. Наразі встановлено захисний ефект карнозину *in vitro* щодо нейронів у разі токсичності, зумовленої 6-ГДА, гомоцистеїном, важкими металами, ротеноном, N-метил-D-аспартатом (NMDA), сальолінолом й антиміцином А. У дослідженнях *in vivo* на моделях ГПМК, гострого та хронічного епілептогенезу, нейродегенеративних захворювань, як-от ХА та хвороба Піка (ХП), виявлено виразні нейропротекторні властивості цього ПП. У тестах водного лабіринту Морріса (ВЛМ), рефлексів активного та пасивного уникнення **карнозин** ефективно стимулює запам'ятовування в різних видів гризунів [73]. Клінічні дослідження цього ПП продемонстрували сприятливий терапевтичний вплив на когнітивні функції ветеранів бойових дій, негативну симптоматику хворих на шизофренію, а також відновлення системи антиоксидантно/прооксидантного балансу в пацієнтів з церебральною ішемією та ХП [73].

Давунетид (*Asn-Ala-Pro-Val-Ser-Ile-Pro-Gln*) – лінійний октапептидний гомолог ендогенного activity-dependent neuroprotective peptide [74]. За результатами доклінічного вивчення давунетиду виявлено нейропротекторні властивості в тварин з моделями когнітивних порушень, характерних для ХА (в аполіпопротеїн Е-нокаутних мишей, щурів з центральним холінодефіцитом, спричиненим етилхоліну азиридієм), ГПМК, ЧМТ, РС та за фетального алкогольного синдрому [74]. Механізм захисної активності **давунетиду** пов'язують зі стабілізацією нейронального цитоскелету й попередженням розвитку однієї з ланок нейродегенерації – таупатії [74], а також з нейротрофічною дією, яка реалізується за рахунок активації PI-3K/Akt і TrkВ/MAPK сигнальних каскадів всередині нейронів

[75]. У п'ятьох подвійних сліпих плацебо-контрольованих КД встановлено значний позитивний вплив давунетиду на когнітивні функції пацієнтів зі спадковою таупатією, шизофренією, деменцією та прогресуючим супрануклеарним парезом погляду [76].

Наразі використання ЛЗ олігопептидної природи становить один з напрямів фармакокорекції больового синдрому. Така можливість з'явилася з виведенням на ринок у 2004 році **зиконотиду** – ПП лінійної структури (*H-Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Met-Tyr-Asp-Cys-Cys-Thr-Gly-Ser-Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-NH₂*, «Prialt», Elan Pharmaceuticals, Inc., США), який є синтетичним аналогом ω -конотоксину (отрути молюска *Conus magnus*) [77]. Наразі **зиконотид** у вигляді інтратекальної інфузійної системи схвалено до застосування Американським управлінням продовольства та медикаментів (FDA) та Європейським агентством з ЛЗ (EMA) як інноваційний анальгетичний агент для терапії болю помірного та виразного ступеня, резистентного до будь-якого з використовуваних методів лікування, а також у разі непереносимості або протипоказанні до використання класичних анальгетиків з опіоїдними включно. За механізмом дії **зиконотид** є блокатором вольтаж-залежних Ca²⁺-каналів N-типу з виразним зниженням рилізину алгогенів (субстанції Р, глутамату, calcitonin gene-related peptide) у головному та спинному мозку. Виразна протибольова активність цього ПП доведена за результатами низки міжнародних мультицентрових КД високого рівня доказовості, в яких продемонстровано, зокрема, його високу безпечність навіть за тривалого використання [78]. Також існують експериментальні свідчення захисного ефекту **зиконотиду** за нейродегенеративних захворювань [79].

ПП, що містить DSIP (**дельтаран**, *Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu*, НДЦ «Комкон», РФ), у вигляді ліофілізату для приготування розчину для і/н застосування використовують як засіб підвищення адаптаційних можливостей організму, зокрема, у разі лікування алкоголізму та наркоманії [9].

Фармакодинаміка **дельтарану** включає адаптогенний, стреспротекторний, антидепресантний ефекти, здатність коригувати функціонально-метаболічні порушення нейронів ГМ за енцефалопатій різного генезу. Неспецифічний захисний ефект дозволяє застосовувати його за будь-яких уражень нервової системи як з профілактичною метою, так і в ургентній медицині. Використання **дельтарану** в клінічній практиці апробовано у пацієнтів з РС, ГПМК, токсичними ураженнями ГМ, нейробореліозом, дитячим церебральним паралічем (ДЦП) та іншими розладами функцій ЦНС [80, 81].

Монокомпонентним олігопептидним ЛЗ нейротропної дії з мінімальною модифікацією АК ланцюга також є похідне глюкагоноподібного фактора-1 (ГПФ-1) **ліраглутид** (*H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys⁽¹⁾-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH-palmitoyl-Glu⁽¹⁾-OH*). Цей ПП є моноциклическою структурою, в якій цикл утворюється між Lys²⁰ та *palmitoyl-Glu*. **Ліраглутид**, використовуваний в ендокринологічній практиці як інкретиноміметик [82], чинить виразний анорексигенний ефект, що доведено результатами мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого КД «SCALE™ Obesity and Prediabetes trial» [83]. Наразі тривають КД **ліраглутиду** для лікування ХА. Висока ефективність ПП за цих умов має не лише практичну цінність, але є вагомим аргументом на користь гіпотези про тісний патогенетичний континуум периферичних метаболічних порушень за умов цукрового діабету (ЦД) 2 типу та нейродегенерації за альцгеймеровським типом (висловлюється думка, що ХА можна вважати ЦД 3 типу або «brain insulin resistant state» [84, 85]).

Однак переважна більшість монокомпонентних олігопептидних ЛЗ створені за технологією пептидного дизайну – модифікації хімічної структури ендогенних НП з метою покращання їхніх фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей [86]. Хімічна модифікація коротколанцюгових АК

послідовностей, які є активними центрами регуляторних поліпептидів, передбачає їхню циклізацію, введення D-амінокислот, амідування або ацилування, утворення глікозидного зв'язку, кон'югацію з наночастками для цілеспрямованої доставки до структур ГМ. У такий спосіб вдається виокремити специфічну функцію НП (гормона, нейротрофічного фактора) та використовувати модифікований олігопептид для селективного впливу на субстрат (рецептор, фермент, іонний канал тощо). Створені таким чином пептидергічні засоби мають удосконалені біофармацевтичні та фармакокінетичні параметри: високу біодоступність та селективність розподілу, нижчий ступінь біодеградації (продовжений/ посилений ефект), високу афінність до рецепторного сайту тощо [86, 87]. З-поміж створених за технологією пептидного дизайну нейротропних засобів особливу увагу привертає дипептидний міметик НФМ **ноопепт** (етилловий ефір *N-фенілацетил-L-Pro-Gly*), який виявляє ноотропні властивості в 1000 разів менших дозах, ніж пірацетам [88]. У ході біотрансформації **ноопепт** утворює циклопролілгліцин, який є ендогенним ноотропом і нейротрофіном (стимулює когнітивні функції та нейрогенез) [88]. **Ноопепт** усуває амнезію, індуковану електрошоком і скополаміном, блокує рецепторами NMDA-рецепторів МК-801 і кетаміном. Препарат стимулює пам'ять на моделях рефлексів з негативним (умовний рефлекс пасивного/активного уникнення) і позитивним підкріпленням (Т-подібний лабіринт) [89]. На відміну від пірацетаму, покращує всі фази пам'яті, а не лише ранні етапи формування пам'ятного сліду. У разі тривалого застосування підвищує виживаність нейронів у пенумбрі [90]. У фронтальній корі, гіпокампі та гіпоталамусі активується мРНК ФРН і НФМ, зменшується фосфорилування кінази SAPK/JNK 46/54, яка активується у відповідь на дію стресорного фактора (гіпоксії, ішемії, рилізину ексайтотоксичних глутамату та аспартату) [90, 91]. Як ноотропний засіб **ноопепт** ефективний за ХА. Він стимулює просторову пам'ять (оперативну та референтну)

у щурів з моделлю ХА (стрептозоцин-, α -синуклеїн-індукованої та відтвореної шляхом бульбектомії) [91, 92]. Захисний ефект ноопепту полягає в підвищенні титру антитіл до β -АБ і білка S-100, здатності коригувати цитокиновий профіль у тварин з системним запаленням [93]. ПП підвищує нейрональну відповідь на мікроіонофоретичне підведення АХ до постсинаптичних М-холінорецепторів. Ноопепту притаманні помірна анксиолітична активність і здатність потенціювати дію протиепілептичних ЛЗ [94].

Дипептидний гомолог нейротензину (НТ₈₋₁₃) **дилепт** (метиловий ефір N-капроїл-L-Pro-L-Tyr) чинить виразну антипсихотичну дію в дозах, на порядок менших за такі класичних нейролептиків [95]. На моделях апоморфіна та L-ДОПА-індукованої стереотипії **дилепт** (0,4–4,0 мг/кг) переважає за активністю сульпірид (40–60 мг/кг). На відміну від останнього, у разі підвищення дози пептидного антипсихотика, катаlepsія не розвивається [96]. За тестами умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ), розпізнавання нових об'єктів, ВЛМ встановлено ноотропні властивості **дилепту**. Його мнотропна активність обумовлена стимуляцією вентрального стріо-палідарного ГАМК-ергічного шляху, зниження активності якого корелює з когнітивним дефіцитом у хворих на шизофренію [97, 98]. Таким чином, дипептидний аналог НТ₈₋₁₃ **дилепт** ефективно поєднує антипсихотичну та ноотропну дію, що є значним удосконаленням існуючої фармакотерапії шизофренії та інших психотичних розладів. Головним нейротропним ефектом похідного окситоцину **карбетоцину** (1-butyl-2-[3-(4-methoxyphenyl)-L-alanine]-oxytocin) є ослаблення потягу до вживання речовин опіоїдного ряду та зменшення проявів абстинентного синдрому в разі їхньої відміни [99]. Антиадиктивні властивості **карбетоцину** реалізуються шляхом модулювання активності допамінергічної мезолімбічної системи винагороди через окситоцинові рецептори (OTRs), лігандом яких він є. В експерименті цей ПП зменшує тривожність, депресивність і порушену соці-

лізацію тварин на тлі морфінової або героїнової залежності, а також практично повністю редукує споживання морфіну сульфату гризунами в тесті надання переваги місцю, обумовленого введенням морфіну (morphine-conditioned place preference test), на тлі як гострого, так і хронічного стресу [99]. Отже, **карбетоцин** є новітнім перспективним ЛЗ для лікування адитивних розладів з групи міметиків OTRs.

Містиксин (*p-anisoyl-Arg-Lys-Leu-Leu-D-Thr-Ile-D-Leu-NH₂*) – синтетичний гептапептидний аналог кортиколіберину, що містить у своєму складі ацильований аргінін і D-стереоізомери треоніну та лейцину. В експерименті **містиксин** виявляє унікальне поєднання блокади NMDA-рецепторів і потенціації іншого підвиду глутаматних рецепторів – АМРА [100]. У зв'язку з цим **містиксин** здатний покращувати нейрональну пластичність, стимулюючи формування довготривалої пам'яті за механізмом «long-term potentiation», та захищати нейрони від ексайтотоксичного впливу глутамату, який супроводжується порушенням кальцієвого гомеостазу, розладами електрофізіологічної функції нейронів, їх набряком і набуханням за ішемії [101]. Перспективним є використання **містиксину** як первинного та вторинного нейропротектора за ГПМК.

Відомим нейропротекторним пептидом є тироліберин, який, однак, не знайшов використання в клінічній практиці через швидку інактивацію ($T_{1/2} \approx 5$ хв) та нездатність проникати крізь ГЕБ. Синтетичними аналогами тироліберину, які реалізують його захисні ефекти щодо нервової тканини, є **монтирелін** (6-Me-5-oxothiomorpholinyl-3-carbonyl-His-Pro-NH₂) і **талтирелін** ((1-methyl-4,5-dihydroorotyl)-His-Pro-NH₂, Ceredist®, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Японія) [102]. Перший з них проходить клінічні випробування як нейропротектор, а другий застосовується для терапії нейродегенеративних захворювань (деменції, паркінсонізму, нейродегенерації з тільцями Леві, мозочково-спінальної нейродегенерації) [103]. **Тартиреліну** притаманні антидепресантна дія та виразний антагонізм з пригнічувальною дією опіоїдів щодо

дихального центру [104]. Ці засоби є інноваційними ліками (first-in-class drugs) з оригінальним тироліберинергічним механізмом дії, що оптимізує енергетичний обмін нейронів при пошкодженні. Наразі триває постмаркетингове вивчення ефективності та безпечності **тартиреліну** з метою його впровадження в стандарти надання медичної допомоги за нейродегенерації різного генезу [102].

На кафедрі фармакології Національного фармацевтичного університету виконано комплекс доклінічних досліджень перспективних пептидергічних нейропротекторів – гомологів ланки АКТГ₁₅₋₁₈. Тетрапептид-лідер (*acetyl-D-Lys-Arg-Arg-amide*, робоча назва **Д-лізаргам**) виявляє потужні ноотропі, антигіпоксичні, стреспротекторні властивості, покращує церебральний і системний кровообіг, зменшує некротичну та апоптотичну загибель нейроцитів на тлі церебральної ішемії, підвищує поглинання мозковою тканиною глюкози та синтез АТФ, редукує когнітивний дефіцит у тварин з моделями ГПМК і ХА, має нейротрофічні, цитокін-опосередковані протизапальні властивості, чинить м'яку анксиолітичну й антидепресантну дію [105–107]. Особливістю структури цих пептидів, зокрема пептиду-лідера, є наявність D-стереоізомерів, а також амідованих та ацильованих похідних АК, що захищає їхні молекули від швидкого руйнування пептидазами [105]. Привабливою рисою є можливість і/н введення зазначених олігопептидів.

Отже, сьогодні ПП – велика та неоднорідна група ЛЗ з плейотропним впливом на ЦНС. Особливості механізмів їхньої нейротропної дії частково висвітлено в першій частині огляду («Фармакологія та лікарська токсикологія», 2018, № 4–5). Залежно від походження та особливостей хімічної будови більшість ПП чинить різноспрямований захисний ефект щодо нейронів ГМ (нейропротекторний ефект). Найактуальнішим є захист нейроцитів від апоптотичної загибелі, яка має місце за нейродегенерації, травматичних та гемоциркуляторних розладів мозку [102]. Типовими механізмами нейро-

протекторної активності пептидергічних препаратів слід вважати такі [108–110]:

- а) *нейротрансмітерний механізм*, який реалізується шляхом безпосередньої взаємодії пептидів з власними рецепторами (наприклад, активність карбетоцину опосередкована взаємодією з OTRs; містиксин виявляє парціальний антагонізм з NMDA-рецепторами, а також зменшує зв'язування кальцій-кальмодулін-залежної кінази-2 α з доменом NR2B цих рецепторів) [99–101];
- б) *нейромодулювальний механізм* – за рахунок модуляції ліганд-рецепторної взаємодії класичних нейромедіаторних систем ГМ (наприклад, вплив на функціонування центральних допамін-, серотонін-, ацетилхолін- та опіоїдергічної систем ЛЗ похідними тироліберину – талтиреліном і монтиреліном; покращання синаптичної передачі, опосередкованої ГАМК_B, аденозиновими A₁ та метаботропними глутаматними рецепторами mGluR₁ на тлі церебраліну; модуляція катехоламін- та опіоїдергічної нейротрансмісії селанком) [18–20, 43, 46, 102];
- в) *посилення експресії нейротрофічних факторів* (НФМ, ФРН, vascular endothelial growth factor), їхньої взаємодії з рецепторами тирозинкіназ (TrkA, TrkB, TrkC), що має наслідком підвищення інтенсивності нейрогенезу та нейропластичності (ноопепт, семакс, селанк, кортаген) [38, 39, 49, 58, 59, 61, 92, 93];
- г) *вплив на внутрішньоклітинні метаболічні каскади, у тому числі поліпшення енергозабезпечення нейронів та антиоксидантний вплив*. Прикладами впливу на внутрішньоклітинні метаболічні каскади є стимуляція циклін-залежної кінази-5 і кінази GSK3 β церебраліном; протеїнкіназних каскадів TrkA/Akt, PI3K/Akt/mTOR, Ras/ERK/MAPK засобами, що є міметиками нейротрофічних факторів, – семаксом, ноопептом; здатність давунетиду підвищувати активність металопротеїнази ADAM10, яка спрямовує процесинг пептиду-попередника β -АБ

неамілоїдогенним шляхом; пригнічення проапоптотичної каспази-3 і збільшення вмісту білків, які гальмують апоптоз (bcl-2, bcl-xl та bcl-w) (семакс) [63, 74, 75]; поліпшення енергетичного забезпечення нейронів на тлі дії патогенних чинників забезпечують церебралізін і ліраглутид шляхом посилення транспорту та утилізації глюкози, впливаючи, зокрема, на транспортер глюкози GLUT4, коригуючи мітохондріальну дисфункцію [11, 84, 85]; *антиоксидантні властивості*, зокрема попередження пероксидної модифікації структурних елементів нейронів (мембран, цитоскелету, генетичного апарату) та усунення нітрозуючого стресу, притаманні цереброкуруину, церебралу, семаксу [9, 14, 21–23, 45];

г) *вплив на внутрішньоклітинний фолдинг білка*, зокрема на активність білків-шаперонів (Hsp-70 тощо) (афамеланотид) [64–66];

д) *корекція запальної реакції в ЦНС* (наприклад, зменшення рилізину прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6) і хемокінів (ІЛ-8), пригнічення активності циклооксигенази), вплив меланокортинових нейропротекторів (афамеланотид) на клітинну ланку імунної системи (пригнічення гліальної реакції, модифікації Th1/17 T-хелперів у Th2 T-лімфоцити) [68];

е) *реперфузія постраждалої ділянки ГМ* за цереброваскулярних порушень шляхом усунення ендотеліальної дисфункції мікроциркуляторного русла (афамеланотид, семакс) [56, 57, 63].

Більшість ПП ефективно поєднують декілька типових механізмів захисту нейрональної тканини. Окрім того, для цих засобів характерним є явище нейропептидного континууму, яке полягає в утворенні коротколанцюгових метаболітів ПП внаслідок їхньої біодеградації в ГМ [4]. Утворені олігопептидні метаболіти виявляють індивідуальну фармакологічну активність, яка може посилювати терапевтичний вплив пептидної молекули-прекурсора та інших молекул-метаболітів за принципом синергізму, доповнюючи їхню здатність захищати нейрони ГМ. Яскравим прикладом є родина олігопептидів-гліпролінів (молекули, що деградують з утворенням олігомерів *pro-gly-pro*, *gly-pro*, *pro-gly*) і препаратів, створених на їхній основі (семакс, селанк) [41], плейотропний вплив на нервову систему яких забезпечується описаним вище механізмом.

Таким чином, доцільно створювати та досліджувати фармакологічну активність нових ПП, оскільки вони мають значний потенціал для вдосконалення терапії функціональних й органічних розладів ЦНС. З огляду на їхню виражену захисну активність щодо нервової тканини, ПП є чи не найперспективнішою групою ефективних і безпечних нейропротекторів, потреба в яких невинно зростає. Актуальним завданням є створення ПП для лікування пацієнтів з найпоширенішими неврологічними хворобами (перш за все, нейродегенеративними та цереброваскулярними), які становлять серйозну загрозу для населення Землі у зв'язку зі зростанням тривалості життя людей.

1. Lau J. L. Development Trends for Peptide Therapeutics: Status in 2016 / J. L. Lau, M. K. Dunn // Presented at the 11th Annual Peptide Therapeutics Symposium, La Jolla, California, October 27–28, 2016. URL: <http://www.peptidetherapeutics.org/wp-content/uploads/2017/02/2016-Peptide-Therapeutics-Poster-Ferring-Research-Institute.pdf>.
2. Lau J. L. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions / J. L. Lau, M. K. Dunn // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 26, Iss. 10. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089617310222>.
3. Шабанов П. Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры / П. Д. Шабанов // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2008. – Т. 8, Вып. 3–4. – С. 2399–2425.
4. Замятнин А. А. Фрагментомика природных пептидных структур / А. А. Замятнин // *Успехи биологической химии*. – 2009. – Т. 49. – С. 405–428.
5. Хавинсон В. Х. Пептидная регуляция основных функций организма / В. Х. Хавинсон, Г. А. Рыжак // *Вестник Росздравнадзора*. – 2010. – № 6. – С. 58–62.
6. Actvegin®: a biological drug for more than 5 decades / F. Buchmayer [et al.] // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2011. – V. 161, Iss. 3–4. – P. 80–88.

7. *Stelmakh A.* Highly purified calf hemodialysate (Actovegin®) may improve endothelial function by activation of proteasomes: A hypothesis explaining the possible mechanisms of action / A. Stelmakh, O. Abrahamovych, A. Cherkas // *Medical Hypotheses*. – 2016. – V. 95. – P. 77–81.
8. *Боголепова А. Н.* Солкосерил в терапии цереброваскулярной патологии (обзор литературы) / А. Н. Боголепова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2007. – Т. 107, № S20 – С. 66–71.
9. *Зарубина И. В.* Функционально-метаболические нарушения в головном мозге при хронической ишемии и их коррекция нейропептидами / И. В. Зарубина, Т. В. Павлова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 20–33.
10. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin) A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment / A. Guekht [et al.] // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – P. 1262–1270.
11. Cerebrolysin in Vascular Dementia / N. Chen, M. Yang, J. Guo [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Iss. 1. – CD008900.
12. A Meta-analysis of the Effect of Different Neuroprotective Drugs in Management of Patients with Traumatic Brain Injury [Электронный ресурс] / I. El Sayed, A. Zaki, A. M. Fayed [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2016. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F2Fs10143-016-0775-y>.
13. *Громова О. А.* Пептидный состав церебролизина как основа молекулярных механизмов действия и клинической эффективности препарата / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. В. Гоголева // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2014. – № 2. – С. 27–36.
14. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов / О. А. Громова [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2015. – № 7 (4). – С. 92–100.
15. *Недогода С. В.* Церебролизин: доказательная база и применение при когнитивных нарушениях / С. В. Недогода // *Справочник поликлинического врача*. – 2013. – № 7–8. – С. 46–48.
16. *Зуйкова Н. Л.* Церебролизин в терапии депрессий / Н. Л. Зуйкова, А. Ю. Израельян, Е. В. Гушанская // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 41–46.
17. *Sotnikova N. Y.* Dual Effect of Cerebrolysin in Children with Attention Deficit Syndrome with Hyperactivity: Neuroprotection and Immunomodulation / N. Y. Sotnikova, O. A. Gromova, E. A. Novicova // *Russian Journal of Immunology*. – 2002. – V. 7, № 4. – P. 357–364.
18. *Masliah E.* The Pharmacology of Neurotrophic Treatment with Cerebrolysin: Brain Protection and Repair to Counteract Pathologies of Acute and Chronic Neurological Disorders / E. Masliah, E. Diez-Tejedor // *Drugs Today (Barc)*. – 2012. – V. 48, Suppl. 4. – P. 3–24.
19. Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-improved Neurological Function after Stroke / L. Zhang, M. Chopp, D. H. Meier [et al.] // *Stroke*. – 2013. – V. 44, Iss. 7. – P. 1965–1972.
20. *Álvarez A.* Peptidergic Drugs for the Treatment of Traumatic Brain Injury / A. Álvarez, J. Figueroa, D. Muresanu // *Fut Neurol*. – 2013. – V. 8 (2). – P. 175–192.
21. *Макаренко А. Н.* Исследование химического состава нового комплексного препарата группы трофинотропинов митокорректора М2, полученного из клеточной митохондриальной фракции / А. Н. Макаренко, Н. И. Карандеева // *Вісник УМСА*. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 84–88.
22. *Макаренко О. М.* Дослідження активності нового препарату групи трофінотропінів церебралу на моделі ізольованого серця / О. М. Макаренко, Ю. Н. Король, Ю. К. Карандеева // *Вісник УМСА*. – 2011. – Т. 11, № 4. – С. 119–123.
23. *Макаренко А. Н.* Нейроактивирующий механизм действия трофинотропина церебрала / А. Н. Макаренко, И. Г. Васильева // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2004. – Т. 67, № 4. – С. 12–15.
24. Влияние церебрала на иммунную систему при экспериментальном геморрагическом инсульте / В. Г. Аркадьев [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 20–23.
25. *Єфремова В.* Фармакопротекторна дія трофінотропіну «Церебралу» на клітини цереброкортексту кішок за умов моделювання гострого геморагічного інсульту / В. Єфремова, О. Макаренко, Н. Скрипник // *Вісник КНУ ім. Тараса Шевченка. Серія Біологія*. – 2012. – Т. 60. – С. 44–45.
26. *Беленичев И. Ф.* Нейропротекторное действие цереброкурина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, В. В. Дунаев // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 6–9.
27. *Беленичев И. Ф.* Содержание маркеров окислительной модификации и нитрозилирования белков в головном мозге при введении цереброкурина, кортексина и церебролизина на фоне алкогольной интоксикации / И. Ф. Беленичев, Е. П. Соколик // *Запорожский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 5–7.
28. *Cortexin – Five Years in Neurological Practice in Russia*; ed. by A. A. Skoromets, M. M. Dyakonov. 2nd ed. – St. Petersburg : Nauka, 2007. – 224 p.
29. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта / В. М. Алиферова, М. Н. Дадашева, Б. М. Доронин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2014. – № 4. – С. 41–46.

30. Скороходов А. П. Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте / А. П. Скороходов, А. А. Дудина, Е. А. Колесникова // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 30–34.
31. Golovkin V. I. Cortixin in Treatment of Epilepsy / V. I. Golovkin // *Cortixin – Five Years in Neurological Practice in Russia*. – 2nd ed. – St. Petersburg : Nauka, 2007. – P. 146–155.
32. Немкова С. А. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей / С. А. Немкова, Н. Н. Заваденко, Н. Ю. Суворинова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015. – № 3. – С. 37–44.
33. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга у старых крыс / И. Б. Соколова [и др.] // *Успехи геронтологии*. – 2016. – Т. 29, № 2. – С. 291–296.
34. Антиатеросклеротическое действие пептидного геропротектора / А. П. Рыжак, Б. И. Кузник, В. Н. Рутковская, Г. А. Рыжак // *Успехи геронтологии*. – 2012. – Т. 25, № 1. – С. 139–142.
35. Ашмарин И. П. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов / И. П. Ашмарин, М. Ф. Обухова // *Вестник РАМН*. – 1994. – № 10. – С. 28–34.
36. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 44–58.
37. Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав / В. Х. Хавинсон [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 2–3. – С. 497–503.
38. Шабанов П. Д. Нейропротекторное действие кортексина и кортагена / П. Д. Шабанов, А. И. Вислобоков // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 17–25.
39. Зарубина И. В. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2001. – Т. 74, № 2. – С. 8–15.
40. Высокостабильные регуляторные олигопептиды: опыт и перспективы применения / И. П. Ашмарин [и др.] // *Патофизиология и экспериментальная терапия*. – 2003. – № 4. – С. 2–5.
41. Протекторные (профилактические) эффекты интраназального введения глипролинов (pro-gly-pro, gly-pro, pro-gly) в отношении стрессогенных нарушений поведения крыс / С. Е. Бадмаева [и др.] // *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. – 2005. – № 4. – С. 3–7.
42. Нейропептидный препарат селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия / В. Г. Скребницкий, А. П. Касян, И. С. Поваров [и др.] // *Нервные болезни*. – 2016. – № 4. – С. 52–56.
43. О компенсаторных свойствах селанка при мнестических нарушениях функций, вызванных нейротоксическим воздействием на норадренергическую систему мозга крыс / И. И. Козловский, Ю. Ф. Белозерцев, Т. П. Семенова [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2008. – Т. 72, № 2. – С. 3–7.
44. Оптимизация процессов обучения и памяти в эксперименте с помощью селанка / Т. П. Семенова, И. И. Козловский, Н. М. Захарова, М. М. Козловская // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 8. – С. 2–5.
45. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование / А. К. Петровский [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2017. – № 1 (46). – С. 114–118.
46. Ингибирующее действие семакса и селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека / И. А. Гривенников, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов, А. А. Зозуля // *Биоорганическая химия*. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 180–183.
47. Alexeeva E. V. Effects of Peripheral μ , δ , and κ -opioid Receptor Agonists on the Levels of Anxiety and Motor Activity of Rats / E. V. Alexeeva, G. A. Nazarova, S. K. Sudakov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2012. – V. 153, Iss. 5. – P. 720–721.
48. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении / А. А. Зозуля [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2008. – Т. 108, № 4. – С. 38–48.
49. Пептид селанк регулирует экспрессию BDNF в гиппокампе крысы *in vivo* при интраназальном введении / Л. С. Иноземцева [и др.] // *Доклады Академии наук*. – 2008. – Т. 421, № 6. – С. 842–844.
50. Протективное действие селанка при нарушении мнестических функций, вызванном в эксперименте фармакологической блокадой синтеза белка / И. И. Козловский, Ф. Ю. Белозерцев, Л. А. Андреева, М. М. Козловская // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2013. – Т. 76, № 12. – С. 3–7.
51. Бахарев В. Д. Пептиды-регуляторы (Молекулярная регуляция мозга) / В. Д. Бахарев. – Москва : Знание, 1985. – 64 с.
52. Sandman C. A. Are Learning and Attention Related to the Sequences of Amino Acids in ACTH/MSH Peptides? / С. А. Sandman, В. E. Beckwith, А. J. Kastin // *Peptides*. – 1980. – V. 1, Iss. 4. – P. 277–280.
53. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодegradации *in vivo* и *in vitro* / Ю. А. Золотарев [и др.] // *Биоорганическая химия*. – 2006. – Т. 32, № 2. – С. 183–191.

-
54. Долотов О. В. Механизмы действия пептида Семакс на центральную нервную систему: роль нейротрофинов: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: 03.00.13 / О. В. Долотов, Институт молекулярной генетики. – Москва, 2004. – 45 с.
 55. Иванова Н. Е. Результаты применения препарата семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга / Н. Е. Иванова // Неврология и психиатрия. – 2012. – № 2. – С. 2–8.
 56. Семакс – новое лекарственное средство для коррекции кровообращения мозга, гипоксических состояний и повышения умственной трудоспособности / И. П. Ашмарин [и др.] // Фарматека. – 1997. – № 4. – С. 32–33.
 57. Исследование спектра физиологической активности аналога АКН4-10 гептапептида Семакс / Н. Г. Левицкая [и др.] // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1–2.
 58. Семакс и его С-концевой фрагмент PGP влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс / В. В. Ставчанский [и др.] // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 6. – С. 1026–1035.
 59. Semax-Induced Changes in Growth Factor mRNA Levels in the Rat Brain on the Third Day After Ischemia / E. V. Medvedeva [et al.] // International Journal of Peptide Research and Therapeutics. – 2016. – V. 22, Iss. 2. – P. 197–209.
 60. Semax, an Analog of ACTH(4-7), Regulates Expression of Immune Response Genes During Ischemic Brain Injury in Rats / E. V. Medvedeva [et al.] // Molecular Genetics and Genomics. – 2017. – V. 292, Iss. 3. – P. 635–653.
 61. Влияние пептидного препарата семакс на ключевые звенья нейрональной пластичности / Ю. Ю. Фирстова, О. В. Долотов, Е. А. Кондрахин, Г. И. Ковалев // Психиатрия. – 2010. – № 4. – С. 60.
 62. Kim E. S. Afamelanotide: A Review in Erythropoietic Protoporphyrria / E. S. Kim, K. P. Garnock-Jones // American Journal of Clinical Dermatology. – 2016. – V. 16, Iss. 2. – P. 179–185.
 63. α -MSH: A Potential Neuroprotective and Immunomodulatory Agent for the Treatment of Stroke / A. V. Savos, J. M. Gee, D. Zierath, K. J. Becker // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2011. – V. 31, Iss. 2. – P. 606–613.
 64. Melanocortins Protect Against Progression of Alzheimer's Disease in Tripletransgenic Mice by Targeting Multiple Pathophysiological Pathways / D. Giuliani [et al.] // Neurobiology of Aging. – 2014. – V. 35. – P. 537–547.
 65. Protective Effects of Melanocortins on Short-term Changes in a Rat Model of Traumatic Brain Injury / A. Bitto [et al.] // Critical Care Medicine. – 2012. – V. 40, № 3. – P. 945–951.
 66. Protective Action of NDP-MSH in Experimental Subarachnoid Hemorrhage / S. Gatti [et al.] // Experim Neurol. – 2012. – V. 234, Iss. 1. – P. 230–238.
 67. Neuroprotective Effects of α -melanocyte-stimulating Hormone Against the Neurotoxicity of 1-methyl-4-phenylpyridinium / T. Peng [et al.] // IUBMB Life. – 2017. – V. 69, Iss. 5. – P. 315–320.
 68. α -MSH: A Potential Neuroprotective and Immunomodulatory Agent for the Treatment of Stroke / A. V. Savos, J. M. Gee, D. Zierath, K. J. Becker // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2011. – V. 31, Iss. 2. – P. 606–613.
 69. Виноградова И. А. Сравнительное изучение влияния мелатонина и эпیتالона на долговременную память у крыс при старении в условиях челночного лабиринта / И. А. Виноградова // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 13–16.
 70. Арушанян Э. Б. Физиологические и фармакологические особенности эпифизарных нейропептидов / Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, И. А. Симонов // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 4. – С. 73–79.
 71. Хавинсон В. Х. Пептид эпیتالон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека / В. Х. Хавинсон // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 6. – С. 692–694.
 72. Boldyrev A. A. Physiology and Pathophysiology of Carnosine / A. A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave // Physiol Rev. – 2013. – V. 93. – P. 1803–1845.
 73. Carnosine is an Effective Neuroprotector in Brain Pathology and Potential Neuromodulator in Normal Conditions / D. S. Berezhnoy [et al.] // Amino Acids. – 2018. – [E-pub ahead of print], URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00726-018-2667-7>.
 74. NAP: Research and Development of a Peptide Derived from Activity-Dependent Neuroprotective Protein (ADNP) / I. Gozes [et al.] // CNS Drugs Reviews. – 2005. – № 4. – P. 353–368.
 75. Gozes I. NAP (Davunetide) Provides Functional and Structural Neuroprotection / I. Gozes // Current Pharmaceutical Design. – 2011. – V. 17 (10). – P. 1040–1044.
 76. Davunetide: A Review of Safety and Efficacy Data with a Focus on Neurodegenerative Diseases / B. H. Morimoto, A. W. Fox, A. L. Stewart, M. Gold // Exp Rev Clin Pharmacol. – 2013. – № 6 (5). – P. 483–502.
 77. Safavi-Hemami H. Pain Therapeutics from Cone Snail Venoms: From Ziconotide to Novel Non-Opioid Pathways / H. Safavi-Hemami, S. E. Brogan, B. M. Olivera // Journal of Proteomics. – 2018. – V. 190. – P. 12–20 [E-pub ahead of print].
-

-
78. *Brookes M. E.* Ziconotide Monotherapy: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials / M. E. Brookes, S. Eldabe, A. Batterham // *Current Neuropharmacology*. – 2017. – V. 15, Iss. 2. – P. 217–231.
79. Animal venom peptides as a treasure trove for new therapeutics against neurodegenerative disorders / X. Yang, Y. Wang, C. Wu, E.A. Ling // *Current Medicinal Chemistry*. – 2018. – [E-pub ahead of print], URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30378475>.
80. *Михалева И. И.* Пептид дельта-сна и Дельтаран: от химико-биологических исследований к медицине / И. И. Михалева, Б. О. Войтенков // *Новые лекарственные препараты*. – 2007. – № 3. – С. 6–9.
81. *Сидорова С. А.* Исследование нейропротекторной активности дельтарана и эффективности сопряженной многоканальной электростимуляции в восстановительном периоде ишемического инсульта / С. А. Сидорова, В. Б. Ласков, И. И. Бобынцев // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2011. – № 1. – С. 89–95.
82. Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect / S. Sisley [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – V. 124. – P. 2456–2463.
83. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity / R. L. Kolotkin, S. B. Gabriel, H. H. Meincke, K. Fujioka // *Clinical Obesity*. – 2018. – V. 8 (1). – P. 1–10.
84. *Hölscher C.* Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection / C. Hölscher // *CNS Drugs*. – 2012. – V. 26. – P. 871–872.
85. Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration / A. I. Duarte [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – V. 1832. – P. 527–541.
86. Rational, computer-enabled peptide drug design: principles, methods, applications and future directions / D. J. Diller [et al.] // *Future Medicinal Chemistry*. – 2015. – V. 7. – P. 2173–2193.
87. *Malavolta L.* Peptides: Important Tools for the Treatment of Central Nervous System Disorders / L. Malavolta, F. R. Cabral // *Neuropeptides*. – 2011. – V. 45. – P. 309–316.
88. *Гудашева Т. А.* Стратегия создания пептидных лекарств / Т. А. Гудашева // *Вестник РАМН*. – 2011. – № 7. – С. 8–16.
89. Эффективность ноотропного и нейропротекторного дипептида ноопепта на стрептозоциновой модели болезни Альцгеймера у крыс / Р. У. Островская [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 1. – С. 2–6.
90. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт / Р. У. Островская [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 66–72.
91. *Островская Р. У.* К механизму действия ноопепта: снижение активности стресс-продуцируемых протеинкиназ и активация экспрессии нейротрофинов / Р. У. Островская // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 12. – С. 2–5.
92. Nootropic Dipeptide Noopept Enhances Inhibitory Synaptic Transmission in the Hippocampus / I. S. Povarov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2015. – V. 158, Iss. 3. – P. 349–351.
93. Neuroprotective and Nootropic Drug Noopept Rescues α -synuclein Amyloid Cytotoxicity / X. Jia [et al.] // *Journal of Molecular Biology*. – 2011. – V. 414, Iss. 5. – P. 699–712.
94. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт усиливает противосудорожную активность вальпроата у мышей / Е. В. Кравченко [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, № 6. – С. 15–17.
95. Design of N-acetylprolyltyrosine "Tripeptoid" Analogues of Neurotensin as Potential Atypical Antipsychotic Agents / Т. А. Gudasheva [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – V. 41, Iss. 3. – P. 284–290.
96. Comparison of Antipsychotic Activity and Discriminative Stimulus Effects of the Novel Acylprolyltyrosine Containing Compound, GZR-123, and Sulpiride / L. S. Asmakova [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1999. – V. 64, Iss. 2. – P. 359–362.
97. *Горелов П. И.* Оценка прокогнитивного эффекта дилепта и его основного метаболита, ГЗР-125, в тесте распознавания объектов у крыс / П. И. Горелов, Р. У. Островская, Н. М. Сазонова // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2013. – Т. 76, № 7. – С. 3–5.
98. Влияние дипептидного аналога нейротензина дилепта на внеклеточное содержание глутамата, ГАМК и гомованилиновой кислоты в прилежащем ядре мозга крыс / Е. В. Шубенина [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 12. – С. 9–12.
99. Oxytocin and opioid addiction revisited: old drug, new applications / P. Zanos [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – V. 175. – P. 2809–2824.
100. *Мокрушин А. А.* Нейротропные эффекты гептапептида мистиксина на переживающих срезах мозга / А. А. Мокрушин // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2011. – Т. 74, № 12. – С. 8–10.
101. Одновременная потенциация AMPA рецепторов и блокада NMDA рецепторов как стратегия создания эффективных стимуляторов когнитивных функций / С. О. Бачурин [и др.] // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 7. – С. 6–12.
-

102. Effects of TRH and its analogues on primary cortical neuronal cell damage induced by various excitotoxic, necrotic and apoptotic agents / D. Jantas [et al.] // *Neuropeptides*. – 2009. – V. 43, Iss. 5. – P. 371–385.
103. Novel thyrotropin-releasing hormone analogs: a patent review / K. S. Khomane, C. L. Meena, R. Jain, A. K. Bansal / *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2011. – V. 21, Iss. 11. – P. 1673–1691.
104. *Boghossian J. D.* Intravenous and Intratracheal Thyrotropin Releasing Hormone and Its Analog Taltirelin Reverse Opioid-Induced Respiratory Depression in Isoflurane Anesthetized Rats / J. D. Boghossian, A. Luethy, J. F. Cotton // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2018. – V. 366, Iss. 1. – P. 105–112.
105. *Дейко Р. Д.* Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей нових циклічних і лінійних олігопептидів: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. фарм. наук: 14.03.05 / Р. Д. Дейко, Національний фармацевтичний університет. – Харків, 2017. – 24 с.
106. The Oligopeptides, Homologous of ACTH₁₅₋₁₈ Sequence: Neurotrophic and Anti-inflammatory Activity on the Model of Cerebral Ischemia in Rats / R. D. Deiko [et al.] // *International Journal of Psychological and Brain Sciences*. – 2016. – V. 1, Iss. 3. – P. 62–68.
107. Ноотропні властивості тетрапептиду Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-Amide (KK-1) на моделі хвороби Альцгеймера у щурів, зумовленої хронічним введенням скополаміну / Р. Д. Дейко [та ін.] // *Клінічна фармація*. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 52–61.
108. *Островская Р. У.* Эволюция проблемы нейропротекции / Р. У. Островская // *Экспериментальная клиническая фармакология*. – 2003. – Т. 66, № 2. – С. 32–37.
109. *Евтушенко И. С.* Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И. С. Евтушенко // *Международный неврологический журнал*. – 2013. – № 3 (57). – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36120>.
110. *Sisalli M. J.* Novel Cellular Mechanisms for Neuroprotection in Ischemic Precondition: A View from Inside Organelles / M. J. Sisalli, L. Annunziato, A. Scorziello // *Frontiers in Neurology*. – 2015. – V. 6. – Article 115.

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь

Нейропептиди та їхнє місце в лікуванні захворювань нервової системи (частина II)

У другій частині огляду нейропептидів та їхнього місця в лікуванні розладів нервової системи систематизовано інформацію щодо основних представників пептидергічних лікарських засобів, що використовуються в світовій медицині, та таких, які перебувають на етапі впровадження в клінічну практику. Огляд охоплює аналіз фармакологічних властивостей, основних механізмів дії та важливу сферу терапевтичного використання понад 20 препаратів пептидної природи.

Розглянуті ліки розподілено за принципом їхнього хімічного складу на дві основні групи: а) препарати комплексного пептидного складу, створені на основі тваринної сировини (наприклад, церебролізін, солкосерил, кортексин); б) монокомпонентні олігопептидні засоби (наприклад, афамеланотид, семакс, карбетоцин). Такий розподіл є зручним для опису фармакологічних властивостей нейропептидних препаратів, аналізу основних механізмів їхніх нейротропних ефектів, зокрема, нейропротекторного, а також з огляду на визначення місця відповідного пептидного препарату в фармакотерапії захворювань неврологічного профілю.

Продемонстровано вагомую роль ліків, створених на основі нейропептидів, у терапії таких станів, як гострі порушення мозкового кровообігу, нейродегенеративні захворювання, депресія, адиктивні розлади, порушення когнітивних та інших вищих психічних функцій.

Увагу приділено способам модифікації хімічної будови активних центрів регуляторних нейропептидів з метою створення на їхній основі інноваційних ліків з заданими фармакодинамічними та фармакокінетичними властивостями. Наведено основні метаболічні каскади та системи міжнейрональної комунікації, на які впливають розглянуті пептидні препарати, а також перспективні патогенетичні ланки неврологічних захворювань, що є потенційними мішенями цих ліків.

Автори сподіваються, що ця робота, присвячена огляду передових досягнень у галузі пептидергічної регуляції нервової системи, послужить меті удосконалення фармакотерапії захворювань неврологічного профілю.

Ключові слова: нейропептиди, нервова система, патологія, лікування

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь

Нейропептиды и их место в лечении заболеваний нервной системы (часть II)

Во второй части обзора нейропептидов и их места в лечении нарушений нервной системы систематизирована информация об основных представителях пептидергических лекарственных средств, используемых в мировой медицине и находящихся на этапе внедрения в клиническую практику. Обзор охватывает анализ фармакологических свойств, основных механизмов действия и сферы терапевтического использования более 20 препаратов пептидной природы.

Рассмотренные лекарства распределены по принципу химического состава на две основные группы: а) препараты комплексного пептидного состава, созданные на основе животного сырья (например, церебролизин, солкосерил, кортексин); б) монокомпонентные олигопептидные средства (например, афамеланотид, семакс, карбетоцин). Такое распределение пептидных препаратов является удобным для описания фармакологических свойств этих средств, анализа механизмов их нейротропных эффектов, в частности, нейропротекторного, а также с учетом определения их места в фармакотерапии заболеваний неврологического профиля.

Продемонстрирована важная роль лекарств, созданных на основе нейропептидов, в терапии таких состояний, как острые нарушения мозгового кровообращения, нейродегенеративные заболевания, депрессия, аддитивные расстройства, нарушения когнитивных и других высших психических функций.

Внимание уделено способам модификации химического строения активных центров регуляторных нейропептидов с целью создания на их основе инновационных лекарств с заданными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Приведены основные метаболические каскады и системы межнейрональной коммуникации, на которые влияют рассмотренные пептидные средства, а также перспективные патогенетические звенья неврологических заболеваний, являющиеся потенциальными мишенями этих лекарств.

Авторы надеются, что эта работа, посвященная обзору передовых достижений в области пептидергической регуляции нервной системы, послужит цели совершенствования фармакотерапии заболеваний неврологического профиля.

Ключевые слова: нейропептиды, нервная система, патология, лечение

R. D. Deiko, S. Yu. Shtrygol'

Neuropeptides and their role in the therapy of nervous system disorders (part II)

In the 2nd part of the review of neuropeptides and their role in the treatment of the nervous system disorders information on the main representatives of peptidergic drugs used in world medicine and those which are at the stage of introduction into clinical practice is systematized. The review covers the analysis of pharmacological properties, the main mechanisms for the implementation of the therapeutic effect and the areas of therapeutic use of more than 20 preparations of peptide nature. The article highlights use of peptide drugs with cognitive enhancing (nootropic), anxiolytic, antidepressant, stress-protective, psychostimulant action; agents used to treat nicotine and drug addiction, alcoholism. Particular attention is paid to the mechanisms of realisation of the neuroprotective action of peptide drugs. The potential of such agents in the treatment of stroke, brain injury, Alzheimer's disease, parkinsonism and other neurodegenerative disorders was demonstrated.

The considered drugs are distributed according to the principle of chemical composition into two main groups: a) preparations of a complex peptide composition based on animal raw materials (for example, cerebrolysin, solkoseril, cortexin); b) monocomponent oligopeptide agents (for example, afamelanotide, semax, carbetocin). Distribution of the peptide drugs as given above, is usable for the describing of their pharmacological properties, analyzing of the main neurotropic effects, particularly, neuroprotective, as well as taking into account the determination of their place in the pharmacotherapy of neuropathologic diseases.

The important role of drugs created on the basis of neuropeptides in the treatment of such conditions as acute disorders of the cerebral blood circulation, neurodegenerative diseases, depression, addictive diseases, and disorders of cognitive and other higher mental functions has been demonstrated.

Attention is paid to methods of modifying of the chemical structure of the active centers of regulatory neuropeptides in order to create on their basis innovative drugs with desired pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. The main metabolic cascades and systems of interneuronal communication, which are influenced by peptide drugs, as well as promising pathogenic links of neurological diseases, which are potential targets of the therapeutic action of these drugs, are presented.

The authors hope that this work, devoted to the review of advanced achievements in the field of peptidergic regulation of the nervous system, will serve the purpose of improving the pharmacotherapy of diseases of the neurological profile.

Key words: neuropeptides, nervous system, pathology, therapy

Надійшла: 30 жовтня 2018 р.

Контактна особа: Дейко Роман Данилович, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 99 962 13 83. Електронна пошта: roman.deyko@gmail.com