

Е. С. Миронова<sup>1</sup>, Н. С. Линькова<sup>1,2</sup>, И. Г. Попович<sup>1,3</sup>, Л. С. Козина<sup>1</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>1,4</sup>

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: katrine1994@mail.ru; <sup>2</sup> Академия постдипломного образования, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; <sup>4</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Нейродегенеративные заболевания представляют собой гетерогенную группу патологии нервной системы и встречаются преимущественно у людей старшей возрастной группы. Частота встречаемости нейродегенеративных заболеваний непрерывно растет в связи с увеличением средней продолжительности жизни населения. В настоящее время лечение нейродегенеративных заболеваний является малоэффективным. Большинство применяемых препаратов действует лишь симптоматически. В обзоре проанализированы данные и приведены сведения о перспективности применения пептидных биорегуляторов в качестве нейропротекторов, обладающих высокой физиологической активностью и низкой иммуногенностью.

**Ключевые слова:** пептиды, нейропротекция, нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания представляют собой гетерогенную группу заболеваний нервной системы и встречаются преимущественно у людей старшей возрастной группы. Для таких патологий характерна медленно прогрессирующая гибель нервных клеток и постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга [60]. Нейродегенеративные заболевания проявляются в виде множественных когнитивных и/или двигательных нарушений и приводят к инвалидизации и летальному исходу. В большинстве стран мира наблюдается увеличение средней продолжительности жизни населения. В связи с этим частота встречаемости нейродегенеративных патологий также повышается [43]. Самыми распространенными среди них являются: болезнь Паркинсона, для которой характерны разрушение и гибель нейронов, вырабатывающих нейромедиатор дофамин; болезнь Хантингтона, характеризующаяся потерей нейронов стриатума, а также болезнь Альцгеймера, которая характеризуется атрофией синаптических связей в коре головного мозга и субкортикальных областях [51].

Гибель нейронов при нейродегенеративных заболеваниях наблюдается под действием раз-

нообразных патогенетических факторов, таких как накопление токсических белковых агрегатов (например,  $\beta$ -амилоида), митохондриальная дисфункция (снижение синтеза АТФ, активизация апоптоза, аутофагии и некроза) [64], внутриклеточный кальциевый дисбаланс, окислительный стресс, приводящий к множественным нарушениям сигнальных путей головного мозга [48]. С возрастом экспрессия сигнальных молекул в нейронах головного мозга, как и в клетках других органов, претерпевает негативные изменения. Снижается экспрессия киназ и фосфатаз, участвующих в фосфорилировании белков, нарушается кальциевый гомеостаз, в результате чего в ткани мозга формируются кальцификаты [60]. Инволютивные процессы, связанные со старением организма, обнаруживаются и на клеточном уровне: нарушается укладка белковых цепей и катаболизм входящих в их состав белков, что впоследствии приводит к снижению чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам [45]. В результате митохондриальной патологии, приводящей к изменению проницаемости мозговых сосудов, нейроны испытывают дефицит энергии [63]. При старении организма происходит снижение синтеза гормонов и нейромедиаторов — мелатонина, серотонина, норадреналина и дофамина, что способствует нарушению памяти и снижению когнитивных возможностей [52].

В настоящее время не существует достаточно эффективных и безопасных средств лечения нейродегенеративных заболеваний, которые чаще всего диагностируют на этапе декомпенсации, когда терапия является мало действующей и не приносит положительных результатов. Большинство применяемых препаратов действует лишь симптоматически [22].

Среди препаратов, используемых для лечения патологий головного мозга, выделяют антиоксиданты, блокаторы оксида азота, препараты, по-

давяющие процессы свободнорадикального окисления, и др. Перспективными в настоящее время нейропротекторами являются пептидные биорегуляторы, обладающие высокой физиологической активностью и низкой иммуногенностью [36]. В зависимости от состава их можно разделить на две группы — полипептидные комплексы и короткие синтетические пептиды, обладающие свойствами природных пептидных биорегуляторов [58]. Основным механизмом действия пептидных биорегуляторов является их способность регулировать энергетический метаболизм головного мозга, поддерживать редокс-баланс, собственное нейротрофическое влияние и модуляцию активности эндогенных факторов роста, а также взаимодействие с системами нейромедиаторов [10]. Нормализующее влияние пептидов на интенсивность энергетического метаболизма и свободнорадикальное окисление сопровождается усилением клеточного и гуморального иммунитета, улучшением показателей коагуляции, повышением нейрональной активности и оптимизацией когнитивных функций [67]. Пептидные биорегуляторы участвуют в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций, контролируют экспрессию генов и синтез белков в клетках [24].

В качестве биорегуляторов функций ЦНС пептиды имеют ряд преимуществ перед другими группами нейропротективных препаратов. Они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, обладают высокой физиологической активностью, участвуют в регуляции экспрессии различных сигнальных молекул, не имеют побочных эффектов. Кроме того, пептидные биорегуляторы характеризуются трофическими, ростовыми, противовоспалительными, медиаторными и эффекторными свойствами [67].

#### Лекарственные препараты на основе экстрактов мозга

**Церебролизин.** Этот лекарственный препарат представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из головного мозга свиньи [21]. Препарат способствует повышению эффективности ассоциативных процессов в мозге, стабилизирует эмоциональный фон, улучшает умственную активность, память, внимание, способствует регрессу двигательных и экстрапиримидных расстройств [42]. Церебролизин регулирует энергетический метаболизм мозга, оказывает нейротрофическое влияние и способен модулиро-

вать активность эндогенных факторов роста [66]. В экспериментальных моделях нейродегенерации установлено, что препарат повышает резистентность ткани мозга к условиям гипоксии, проявляет антиоксидантные свойства [41, 68]. Установлено, что Церебролизин способствует увеличению выживаемости нейронов, нормализуя активность ацетилхолинэстеразы, каталазы и СОД, снижает эксайтотоксичность глутамата, инактивирует образование свободных радикалов, подавляет воспалительный ответ и регулирует процессы апоптоза и некроза [6]. Введение Церебролизина способствует увеличению пролиферации нейральных стволовых клеток и активации нейропоэза [66]. Препарат контролирует функции клеток микроглии, чрезмерная активность которых наблюдается при нейродегенеративной патологии [34]. Церебролизин способствует повышению экспрессии гена *GLUT-1*, синтеза одноименного белка *GLUT-1* — транспортера глюкозы в головном мозге, метаболизм которой нарушается во время деменции при болезни Альцгеймера [44]. Также имеются убедительные доказательства клинической эффективности Церебролизина при острых и хронических сосудистых нарушениях мозговой активности [42].

Церебролизин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения на 2020 г. (распоряжение правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

**Кортексин.** Этот лекарственный препарат представляет собой комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга (гипоталамуса) особей крупного рогатого скота или свиней, в его составе преобладают аминокислотные остатки *Glu*, *Asp*, *Pro* и *Ala* [25].

Препарат обладает церебропротекторным, ноотропным и противосудорожным действием, улучшает процессы обучения и памяти, ускоряет восстановление функций нейронов коры головного мозга после длительных стрессорных воздействий и ишемии [9]. Также выявлена высокая эффективность применения Кортексина при лечении когнитивных расстройств, ассоциированных с хронической цереброваскулярной патологией [40]. В экспериментах *in vitro* Кортексин эффективно и тканеспецифически регулировал синтез каспазы-8,  $\beta$ -тубулина и креатинкиназы *B* [50]. Таким образом, потенциальные молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов Кортексина связаны с процессами, лежащими в основе нейропластичности, — сигнальной трансдукцией и энергетическим обменом

нервных клеток [33]. Плейотропность механизмов действия Кортексина обусловлена свойствами коротких пептидов, входящих в его состав. Тканевая специфичность этих механизмов в значительной степени определяет эффективность препарата при лечении церебральной патологии.

Кортексин входит в перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2020 г. (распоряжение правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

### Синтетические пептидные лекарственные препараты

**Семакс.** Данный лекарственный препарат относится к классу регуляторных пептидов и состоит из семи аминокислотных остатков *Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*. Данная аминокислотная последовательность представляет собой модифицированный фрагмент адренортикотропного гормона. Попадая в организм, олигопептид последовательно распадается на более короткие фрагменты *Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro* и *His-Phe-Pro-Gly-Pro*, что обуславливает его биологическую активность [3, 62]. В дальнейшем эти аминокислотные последовательности способны модулировать холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота. Препарат «Семакс» способен оказывать нейропротекторное, ноотропное, психостимулирующее, антиоксидантное и антигипоксическое действие. Он также способствует формированию памяти, усиливает избирательное внимание, улучшает консолидацию памятного следа и адаптацию организма к повреждающим воздействиям наркоза [62].

Семакс, наряду с ноотропными свойствами, повышает резистентность к гипоксии и проявляет защитное действие при церебральной ишемии мозга. На фоне двусторонней окклюзии общих сонных артерий у крыс, Семакс оказывает отчетливое защитное действие, практически полностью предупреждая развитие неврологических нарушений и повышение генерации оксида азота в головном мозгу. Известно, что этот нейропептид улучшает мозговое кровообращение у пациентов в остром периоде мозгового инсульта [21].

Исследования, направленные на изучение эффективности применения Семакса при болезни Альцгеймера, продемонстрировали улучшение когнитивных функций у лиц с мягкой и умеренной деменцией [19].

При применении препарата «Семакс» у лиц с болезнью Хантингтона было отмечено улучшение состояния больных в 88 % случаев. Обнаружено статистически значимое повышение уровня дофамина в крови, увеличение общей работоспособности, улучшение памяти и внимания, а также снижение утомляемости пациентов [20].

Семакс входит в перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2020 г. (распоряжение правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

**Селанк.** Этот лекарственный препарат создан на основе структуры эндогенного пептида тафтсина, обладающего нейропротекторными и иммунотропными свойствами. Селанк представляет собой гексапептид *Trh-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro*. Этот препарат обладает противострессорным, антидепрессивным, ноотропным и антиастеническим эффектами, нормализует когнитивные функции [40, 70].

При моделировании алкогольной абстиненции у крыс, Селанк оказывал когнитивно-стимулирующее действие и препятствовал формированию нарушений памяти и внимания, вызываемых этанолом. Предполагаемым механизмом ноотропного действия гексапептида при алкогольной интоксикации является его свойство регулировать уровень нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) в гиппокампе и фронтальной коре у крыс, что было подтверждено в эксперименте *ex vivo* [59].

Обнаружена нейропротекторная активность Селанка при терапии ранних стадий идиопатического паркинсонизма. Применение Селанка способствовало улучшению нейропсихологического статуса лиц с болезнью Хантингтона и корректировало аффективные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором [11]. Авторы предполагают, что в основе терапевтического действия Селанка лежит его модулирующее влияние на моноаминергические процессы в ЦНС. Селанк нормализует уровень катехоламинов и серотонина в гипоталамусе, регулирует синтез тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы [70]. Кроме того, пептид ингибирует активность энкефалиназы, препятствуя ускоренному распаду энкефалинов [13].

**Дельтаран.** Этот лекарственный препарат представляет собой нонапептид *Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu*, который полностью идентичен природному, эндогенному аналогу, известному под названием «Пептид дельта-сна» [18]. В норме последний можно обнаружить в ЦНС, а также периферических тканях орга-

низма. Олигопептид локализован, в основном, в таламусе, несколько меньшее его количество содержится в гиппокампе и гипоталамусе. Пептид аккумулируется в отделах головного мозга, регулирующих внутренние органы, а также в зрительной, обонятельной и осязательной сенсорных системах [49].

Дельтаран уменьшает локомоторную активность, контролирует процессы терморегуляции, циркадные биоритмы, повышает устойчивость к стрессу, а также способен стимулировать налоксон-зависимый эффект (купирование интоксикаций) посредством высвобождения метэнкефалинов в головном мозге [61]. Отмечена его высокая эффективность в лечении неврологической патологии (при ишемии, рассеянном склерозе, нейробореллиозе, черепно-мозговой травме) [18]. В ходе лечения больных с боковым амиотрофическим склерозом Дельтаран также показал свою эффективность. Препарат способствовал подавлению высвобождения возбуждающего нейромедиатора глутамата из пресинаптических терминалей и тем самым снижал его эксайтоцитотоксическое воздействие на мотонейроны [5].

*Ноопент*. Этот лекарственный препарат оказывает нейропротекторное, вегетостабилизирующее и анксиолитическое действие. Активным метаболитом препарата является циклопролилглицин, идентичный эндогенному циклическому дипептиду, участвующему в процессах памяти. Препарат является эффективным и безопасным лекарственным средством в комплексном лечении когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, а также у пациентов, перенесших ишемический инсульт [2].

В экспериментальных моделях генерализованной ишемии Ноопепт способствовал снижению глутамат-кальциевой эксайтотоксичности нейронов гиппокампа крыс [37]. Препарат также оказывал антиоксидантное и противовоспалительное действие [1]. Ноопепт способствовал увеличению экспрессии нейротрофических факторов *NGF* и *BDNF* в гиппокампе крыс, способствуя нормализации когнитивной функции при консолидации и задержке восстановления памяти [65]. Кроме того, в модели болезни Альцгеймера у крыс дипептид обладал холинпозитивным эффектом и стимулировал выработку антител к  $\beta$ -амилоиду (25–35) [17].

### Синтетические короткие пептиды

*Эпиталон* был синтезирован на основе анализа аминокислотного состава полипептидного комплекса эпифиза эпиталамина и представляет собой тетрапептид *Ala–Glu–Asp–Gly*.

Добавление эпиталона в культуру клеток (фетальных фибробластов) человека способствовало активации экспрессии теломеразы, что свидетельствует о возможности увеличения длительности жизни клеточной популяции и организма в целом [26]. В клетках эпифиза тетрапептид *Ala–Glu–Asp–Gly* повышал экспрессию фермента *AANAT* и транскрипционного фактора *pCREB*, участвующих в синтезе мелатонина [27]. Была обнаружена пролиферативная способность эпиталона в отношении культур клеток сетчатки и пигментного эпителия у крыс [28]. Кроме того, было проведено исследование воздействия тетрапептида на дифференцировку полипотентных клеток эктодермы ранней гастротомии шпорцевой лягушки *Xenopus Laevis*. Эпиталон стимулировал дифференцировку полипотентных клеток в нервную ткань и эпидермис [54]. Данные гистологического исследования сетчатки цыплят также свидетельствуют о ретинопротекторном действии тетрапептида. Так, добавление *Ala–Glu–Asp–Gly* в органотипическую культуру клеток в сочетании с дипептидом *Lys–Glu* способствовало статистически значимому повышению уровня экспрессии маркеров нейронов сетчатки (*Brn3*, *Prox1*, *Vsx1*) и маркера клеток пигментного эпителия сетчатки (*TTR*) [29].

Пептид эпиталон способствовал статистически значимому повышению средней продолжительности жизни у крыс и мышей линий *CBA*, *SAMP-1*, *HER-2/neu* [53]. Кроме того, тетрапептид восстанавливал ночной пик секреции мелатонина у старых обезьян (*Macaca Mulatta*) до нормы молодых животных и нормализовывал углеводный обмен у животных [56].

*Пинеалон*. На основе анализа аминокислотного состава полипептидного комплекса, выделенного из экстракта мозга крупного рогатого скота, был синтезирован трипептид пинеалон, представляющий собой аминокислотную последовательность *Glu–Asp–Arg*.

Пероральный прием трипептида способствовал увеличению показателя индекса восстановления психоэмоционального и функционального состояния ЦНС у лиц пожилого возраста [31]. Установлено, что короткий пептид пинеалон снижает уровень гидропероксидов, проявляя способность

к прямой нейтрализации первичных продуктов ПОЛ, усугубляющих течение нейродегенеративных заболеваний [25].

Трипептид *Glu–Asp–Arg* способствовал стимуляции восстановления синаптической передачи у мышей, повышая количество грибовидных шипиков в культурах нейронов гиппокампа в модели болезни Альцгеймера (в условиях амилоидной синаптотоксичности) и у мышей с болезнью Хантингтона (линия YAC128) [14, 57]. Пептид улучшал пространственную ориентацию у макаков резусов (*Macaca Mulatta*) при выборе зрительных стимулов, сокращал время моторной реакции, а также улучшал функции избирательного внимания [15]. Применение пинеалона у крыс способствовало повышению экспрессии гена белка теплового шока *HSPA1A*, что обеспечивает активацию процессов репарации ДНК и защиту клеток от гипоксического и симпатoadреналового повреждения при стрессе [16]. Кроме того, пинеалон способствовал статистически значимому снижению уровня АФК в нейронах при окислительном стрессе [55]. Молекулярный механизм, лежащий в основе антиоксидантных свойств пинеалона, обеспечивается его способностью регулировать MAP-киназную активность, снижая токсический эффект различных видов стресса [12, 31].

Установлено сайт-специфическое взаимодействие пинеалона с последовательностью ДНК [46]. Обнаружено, что трипептид связывается предпочтительно с СAG-содержащими структурами промоторной зоны генов. В результате ДНК-пептидного взаимодействия промоторная последовательность остается метилированной и обеспечивает эпигенетический контроль экспрессии гена и синтез белков в нейронах [30].

*Везуген* является ангиопротекторным трипептидом, представляющим собой аминокислотную последовательность *Lys–Glu–Asp*. Наибольшую нейропротекторную активность трипептид проявляет при сочетанном применении с пинеалонам. Так, у работающих во вредных производственных условиях в возрасте 20–75 лет применение комплекса везугена и пинеалона способствовало повышению умственной работоспособности, ускорению перцептивно-моторных реакций, улучшению функций памяти, внимания и мышления [4]. Комплексное применение трипептидов у лиц пожилого возраста способствовало улучшению нейрофизиологического состояния ЦНС, психоэмоционального состояния и функций памяти [7]. Кроме того, везуген способствовал стимуляции

восстановления синаптической передачи при нейродегенерации, повышая количество грибовидных шипиков в культурах нейронов гиппокампа в модели болезни Альцгеймера (мышь дикого типа линии C57BL/6 в условиях амилоидной синаптотоксичности) [14]. Пептид *Lys–Glu–Asp* также стимулировал экспрессию серотонина в культурах клеток коры головного мозга при их старении [23].

*Кортаген* был синтезирован на основе анализа аминокислотного состава кортексина и представляет собой тетрапептид *Ala–Glu–Asp–Pro*.

В коре головного мозга крыс кортаген способствовал снижению интенсивности ПОЛ. В модели электрошокового стресса применение тетрапептида приводило к снижению уровня 5-оксииндолуксусной кислоты и повышению уровня серотонина. Кортаген обладает ноотропной активностью. Так, в условиях вызванной амнезии у старых крыс короткий пептид способствовал улучшению показателей памяти и обучения. При острой черепно-мозговой травме у крыс тетрапептид способствовал нормализации мышечного тонуса, условно-рефлекторного навыка координации движений [8].

Было подтверждено нейропротекторное действие кортагена. Так, тетрапептид в концентрации 0,1–100 мкМ вызывал гиперполяризацию нейронов педальных ганглиев ЦНС моллюска *Planorbarius Corneus* и снижение их спонтанной импульсной активности [32].

*Дипептид Leu–Ile*. Достаточно широким спектром биологической активности обладает дипептид *Leu–Ile*. Было показано, что *Leu–Ile* оказывает антидепрессантное действие, поддерживает клеточную пролиферацию [47]. Дипептид уменьшает сенсibilизацию, развивающуюся под действием метамфетамина и морфина, а также ослабляет явление отмены морфина посредством регуляции внеклеточного уровня дофамина через индукцию *BDNF*, нейротрофического фактора глиальных клеток (*GDNF*) и экспрессии *TNF-α* [35]. Также субконъюнктивальное введение *Leu–Ile* усиливало продукцию *BDNF* и *GDNF* в сетчатке глаза, повышая таким образом регенерацию тканей после травмы. *Leu–Ile* у мышей дикого типа способствовало протекции мезенцефальных нейронов от гибели, но не влияло на нейроны мышечной, имеющих генетический дефект по гену *BDNF* или *GDNF*. При внутрибрюшинном или внутрицистернальном способе введения *Leu–Ile* наблюдали увеличение содержания *BDNF* и *GDNF* в полосатом теле мозга у мышей и снижение гибели

дофаминергических нейронов, вызываемой односторонним введением 6-оксидофамина [69].

Кроме того, обнаружено протекторное действие *Leu-He* в отношении нейротоксичности, обусловленной введением β-амилоида, при моделировании болезни Альцгеймера. Данный дипептид рекомендован к применению для профилактики нарушений памяти при деменции [35].

Дипептид *Gly-Pro* оказывает защитное действие при экспериментальной ишемии мозга у крыс. Введение *Gly-Pro* приводит к активации ферментов цикла трикарбоновых кислот, при этом наблюдается снижение уровня возбуждающих аминокислот и увеличение содержания тормозных [39].

Обнаружена нейропротекторная активность дипептида при интраназальном способе введения в экспериментальной модели болезни Паркинсона у крыс [38], что подтверждают данные гистоморфологических исследований, показатели смертности животных, а также изменения биохимических показателей (энергетического метаболизма, окислительного стресса, активности системы глутатиона в мозгу).

### Заключение

Результаты экспериментального и клинического изучения нейропротекторной активности пептидов свидетельствуют о возможности их применения в качестве препаратов для лечения различных заболеваний и патологических состояний ЦНС. Несмотря на некоторые противоречивые результаты, полученные при их клинических испытаниях, важно отметить отсутствие побочных эффектов и токсичности. Кроме того, применение пептидных биорегуляторов у людей пожилого возраста способствовало улучшению психоэмоционального состояния, улучшению когнитивных функций, повысило стрессоустойчивость и резервные возможности организма.

Таким образом, применение пептидных препаратов может быть направлено на профилактику возраст-ассоциированных заболеваний ЦНС.

Конфликт интересов отсутствует.

### Литература

1. Алексеева С.В., Коваленко Л.П., Таллерова А.В. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств ноопепта и его влияние на уровень цитокинов // Экспер. и клин. фармакол. 2012. Т. 75. № 9. С. 25–27.
2. Амалин А.В., Илюхина А.Ю., Шмонин А.А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациен-

тов с ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр. 2011. Т. 111. № 10. С. 44–46.

3. Ашмарин И.П., Незавибадьков Н.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренотропной кортикотропина 4–10 — Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журн. высш. нервн. деят. 1997. Т. 47. С. 419–425.

4. Башкирева А.С., Артамонова В.Г. Пептидергическая коррекция невротических состояний у водителей грузового автотранспорта // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 718–728.

5. Войтенков В.Б., Борисова Е.В. Опыт применения препарата дельтаран (пептид дельта-сна) в комплексной терапии бокового амиотрофического склероза: клиническое наблюдение // Биомед. журн. Medline. 2005. Т. 6. С. 515–520.

6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга // Журн. неврол. и психиатр. 2014. Т. 3. № 2. С. 43–50.

7. Дудков А.В. Коррекция психоэмоционального состояния цереброактивными пептидами у мужчин пожилого возраста: Автореф. дис. канд. биол. наук. 14.01.30. СПб., 2010.

8. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. № 2. С. 8–15.

9. Зыков В.П., Серебренникова Э.Б., Панченко Т.Н. и др. Результаты мультицентрового исследования эффективности применения кортексина при когнитивных дисфункциях у детей // Журн. неврол. и психиатр. 2018. Т. 118. № 3. С. 27–31.

10. Канунникова Н.П. Нейропротекторные свойства нейропептидов // Журн. ГрГМУ. 2017. Т. 15. № 5. С. 492–498.

11. Ключников С.А., Веревкина И.А., Иллариошкин С.Н. Нейродегенеративные заболевания и регуляторные пептиды // Невр. бол. 2017. № 1. С. 41–46.

12. Козина Л.С., Арутюнян А.В., Стволинский С.Л., Хавинсон В.Х. Оценка биологической активности регуляторных пептидов в модельных экспериментах *in vitro* // Успехи геронтол. 2007. Т. 21. № 1. С. 68–73.

13. Коломин Т.А., Агапова Т.Ю., Агниуллин Я.В. и др. Изменение транскрипционного профиля гиппокампа в ответ на введение аналога тафтина селанка // Журн. высш. нервн. деят. 2013. Т. 63. № 3. С. 365–373.

14. Красковская Н.А., Куканова Е.О., Линькова Н.С. и др. Трипептиды восстанавливают количество шипиков нейронов в модели болезни Альцгеймера *in vitro* // Клеточные техн. в биол. и мед. 2017. Т. 2. С. 101–104.

15. Кузнецова Т.Г., Голубева И.Ю., Трофимова С.В. и др. Влияние трипептида Пинеалона на реабилитацию когнитивных функций в процессе старения на примере макак-резусов (*Macaca Mulatta*) // Вестн. Московского ун-та. Антропология. 2019. № 1. С. 62–73.

16. Менджеричкий А.М., Карантыш Г.В., Абрамчук В.А. и др. Влияние короткого пептида на нейродегенеративные процессы у крыс, перенесших пренатальную гипоксию // Нейрохимия. 2012. № 3. С. 229–234.

17. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И. Эффективность препарата «Ноопепт» при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением бета-амилоида 25.35 в базальные ядра мейнерта крыс) // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 146. № 7. С. 84–88.

18. Сидорова С.А., Ласков В.Б., Бобынцев И.И. Исследование нейропротективной активности дельтарана и эффективности сопряженной многоканальной электронной стимуляции в восстановительном периоде ишемического инсульта // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2011. № 1. С. 89–95.

19. Скребицкий В.Г., Шаронова И.Н. Технологии изучения механизмов действия препаратов для коррекции когни-

- тивных расстройств // Бюл. Нац. общ-ва по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2018. № 2. С. 10–20.
20. Студеникин В.М. Пептидный препарат для интраназального введения в педиатрии и психоневрологии // Эффективная фармаколог. 2014. № 21. С. 20–27.
21. Толмачева Е.А. Справочник Видаль 2019. Лекарственные препараты в России. М.: ВидальРус, 2019.
22. Угрюмов М.В. Новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Вестн. РАМН. 2010. Т. 8. С. 6–19.
23. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. и др. Короткие пептиды стимулируют экспрессию серотонина в клетках коры головного мозга // Бюл. exper. биол. 2014. Т. 157. № 1. С. 89–93.
24. Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 257–264.
25. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С. Влияние пептидных биорегуляторов и белков теплового шока на возрастные изменения системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. Т. 48. № 4. С. 15–32.
26. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И.Герцена, 2014.
27. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Кветной И.М. и др. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинелоцитов // Бюл. exper. биол. 2012. Т. 153. № 2. С. 223–226.
28. Хавинсон В.Х., Проняева В.Е., Линькова Н.С. и др. Молекулярные аспекты пептидной регуляции функций сетчатки при пигментном ретините // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 1. С. 129–134.
29. Хавинсон В.Х., Проняева В.Е., Линькова Н.С., Трофимова С.В. Пептидергическая регуляция дифференцировки эмбриональных клеток сетчатки // Клеточные технол. в биол. и мед. 2013. № 1. С. 57–60.
30. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. и др. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов // Бюл. exper. биол. 2012. Т. 154. № 9. С. 391–396.
31. Хавинсон В.Х., Умнов Р.С., Линькова Н.С., Арутюнян А.В. Молекулярно-клеточные механизмы пептидергической регуляции функций мозга. М.: Наука, 2018.
32. Шабанов П.Д., Вислобоков А.И. Нейропротекторное действие кортексина и кортагена // Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной тер. 2013. Т. 11. № 2. С. 17–25.
33. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры кортексина в мозге // Нейрохимия. 2017. Т. 33. № 1. С. 91–96.
34. Abdel-Salam O.M.E., Sleem A.A., Khadrawy Y.A. et al. Cerebrolysin attenuates oxidative stress and neurodegeneration in acute malathion toxicity in the rat // Global Drugs Ther. 2018. Vol. 3, № 4. P. 1–6.
35. Alkam T., Nitta A., Furukawa-Hibi Y. et al. Oral supplementation with Leu-Ile, a hydrophobic dipeptide, prevents the impairment of memory induced by amyloid beta in mice via restraining the hyperphosphorylation of extracellular signal-regulated kinase // Behav. Brain Res. 2011. Vol. 210. № 2. P. 184–190.
36. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. № 11. P. 139–149.
37. Antipova T.A., Nikolaev S.V., Ostrovskaya P.U. et al. Dipeptide Piracetam Analogue Noopept Improves Viability of Hippocampal HT-22 Neurons in the Glutamate Toxicity Model // Bull. exp. Biol. Med. 2016. Vol. 161. № 1. P. 58–60.
38. Bashun N., Kanunnikova N., Semenov D. et al. Influence of glycyl-proline on the changes of the neuroactive amino acid metabolism and oxidative stress parameters in the rat brain in experimental Parkinson's model // German Sci. Herald. 2017. № 1. P. 13–18.
39. Bashun N.Z., Doroshenko E.M., Raduta E.F. et al. The effect of the glycyl-proline dipeptide on the metabolism of neuroactive amino acids and indices of energy turnover in the neocortex of rats after experimental brain ischemia // Neurochem. J. 2013. Vol. 7. № 1. P. 39–44.
40. Belova L.A., Mashin V.V., Dudikov E.M. et al. A multicenter observation study of the efficacy of cortexin and recognan (citicoline) in the treatment of cognitive impairments in chronic cerebrovascular pathology // Zh. Nevrol. Psikhiat. Im. S. S. Korsakova. 2019. Vol. 119. № 2. P. 35–38.
41. Calderón Guzmán D., Brizuela N.O., Ortíz Herrera M. et al. Effect of cerebrolysin on dopaminergic neurodegeneration of rat with oxidative stress induced by 3-nitropropionic acid // Acta Pharm. 2016. Vol. 66. № 3. P. 443–448.
42. Chen C., Wei S., Tsaia S. et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebocontrolled, randomized study // Brit. J. Neurosurg. 2013. № 7. P. 45–49.
43. Daniele S., Giacomelli C., Martini C. Brain ageing and neurodegenerative disease: The role of cellular waste management // Biochem. Pharmacol. 2018. № 158. P. 207–216.
44. Dong H.Y., Jiang X.M., Niu C.B. et al. Cerebrolysin improves sciatic nerve dysfunction in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy // Neural. Regen. Res. 2016. Vol. 11. № 1. P. 156–162.
45. Dorszewska J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death // Aging Clin. exp. Res. 2013. Vol. 25. № 1. P. 25–34.
46. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. et al. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1210–1219.
47. Furukawa-Hibi Y., Nitta A., Ikeda T. et al. The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF // Behav. Brain Res. 2011. Vol. 220. № 2. P. 228–271.
48. Gabuzda D., Yankner B.A. Physiology: Inflammation links ageing to the brain // Nature. 2013. Vol. 497. № 7448. P. 197–198.
49. Grigorchuk O.S., Umiukhin P.E. Neuronal activity in the dorsal hippocampus after lateral hypothalamus stimulation: effects of delta-sleep-inducing peptide // Bull. exp. Biol. Med. 2012. Vol. 153. № 5. P. 614–616.
50. Gulyaeva N.V. Molecular mechanisms of brain peptide-containing drugs: cortexin // Zh. Nevrol. Psikhiat. Im. S. S. Korsakova. 2018. Vol. 118. № 10. P. 93–96.
51. Herrero M.T., Morelli M. Multiple mechanisms of neurodegeneration and progression // Progr. Neurobiol. 2017. Vol. 155. P. 1.
52. Jellinger K.A., Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity // Dialogues Clin. Neurosci. 2013. Vol. 15. № 1. P. 29–43.
53. Khavinson V., Popovich I. Short Peptides Regulate Gene Expression, Protein Synthesis and Enhance Life Span. In RSC Drug Discovery Series No. 57 «Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice» / Ed. A.M. Vaiserman, 2017. Chapter 20. P. 496–513.
54. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S. Pineal regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23. P. 365–368.
55. Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al. Pineal increases Cell Viability by Suppression of Free Radical Levels and activating Proliferative Processes // Rejuvenat. Res. 2011. Vol. 14. № 5. P. 535–541.
56. Khavinson V.Kh., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocr. Lett. 2001. Vol. 22. P. 251–254.
57. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Kukanova E.O., et al. Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington Disease // J. Neurol. Neurosci. 2017. Vol. 8. №1. P. 1–11.

58. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
59. Kolik L.G., Nadorova A.V., Antipova T.A., et al. Peptide Analogue of Tuftsin, Protects Against Ethanol-Induced Memory Impairment by Regulating of BDNF Content in the Hippocampus and Prefrontal Cortex in Rats // Bull. exp. Biol. Med. 2019. Vol. 167. № 5. P. 581–585.
60. Kritsilis M., Rizou S., Koutsoudaki P.N., et al. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease // Int. J. molec. Sci. 2018. Vol. 19. № 10. P. 29–37.
61. Kutilin D.S., Bondarenko T.I., Kornienko I.V., Mikhalova I.I. Effect of delta sleep-inducing peptide on the expression of antioxidant enzyme genes in the brain and blood of rats during physiological aging // Bull. exp. Biol. Med. 2014. Vol. 157. № 5. P. 616–619.
62. Lebedeva I.S., Panikratova Y.R., Sokolov O.Y. et al. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain // Bull. exp. Biol. Med. 2018. Vol. 165. № 5. P. 653–656.
63. Mostany R., Anstey J.E., Crump K.L. et al. Altered synaptic dynamics during normal brain aging // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. № 9. P. 4094–4104.
64. Mpathia Z., Hone E., Tripathi T. et al. Autophagy Modulation as a Treatment of Amyloid Diseases // Molecules. 2019. Vol. 24. № 18. P. 33–72.
65. Ostrovskaya R.U., Gudacheva T.A., Zaplina A.P., et al. Noopept stimulates the expression of NGF and BDNF in rat hippocampus // Bull. exp. Biol. Med. 2008. Vol. 146. № 3. P. 334–337.
66. Sadin A., Zhydomorov N., Gogoleva I. A study of neuro-regenerative action of cerebrolysin in brain trauma // Zh. Nevrol. Psichiat. Im. S.S.Korsakova. 2013. Vol. 113. № 4. P. 57–60.
67. Shang N., Meram C., Bandara N., Wu J. Protein and Peptides for Elderly Health // Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2018. № 112. P. 265–308.
68. Sharma H.S., Muresanu D.F., Sharma A. Alzheimer's disease: cerebrolysin and nanotechnology as a therapeutic strategy // Neurodegener. Dis. Manag. 2016. Vol. 6. № 6. P. 453–456.
69. Sperringer J.E., Addington A., Hutson S.M. Branched-Chain Amino Acids and Brain Metabolism // Neurochem. Res. 2017. Vol. 42. № 6. P. 1697–1709.
70. Vyunova T.V., Andreeva L., Shevchenko K., Myasodov N. Peptide-based Anxiolytics: The Molecular Aspects of Heptapeptide Selank Biological Activity // Protein. Pept. Lett. 2018. Vol. 25. № 10. P. 914–923.

Поступила в редакцию 25.11.2019

После доработки 17.01.2020

Принята к публикации 23.01.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 2. P. 299–306

E. S. Mironova<sup>1</sup>, N. S. Linkova<sup>1,2</sup>, I. G. Popovich<sup>1,3</sup>, L. S. Kozina<sup>1</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>1,4</sup>

#### NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF PEPTIDES

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: katrine1994@mail.ru; <sup>2</sup> Academy of Postgraduate Education, 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371;

<sup>3</sup> N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758; <sup>4</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology, 6 Makarova emb., St. Petersburg 199034

Neurodegenerative diseases are a heterogeneous group of nervous system pathologies. They are found mainly in people of an older age group. The incidence of neurodegenerative diseases is continuously growing due to an increase in the average life expectancy of the population. At the moment, there are no effective and safe treatments for neurodegenerative diseases, which are most often diagnosed at the stage of decompensation, when therapy is ineffective and does not bring positive outcomes. Most of the currently used drugs act only symptomatically. The review provides analyzed data and information about the prospects of using peptide bioregulators as neuroprotectors with high physiological activity and low immunogenicity.

**Key words:** peptides, neuroprotection, neurodegenerative diseases