
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(В. Х. Хавинсон, Г. А. Рыжак, И. Г. Попович)

Одной из наиболее важных проблем здравоохранения является поиск и разработка новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), частота которых увеличивается с возрастом [37]. НДЗ представляют собой гетерогенную группу хронических прогрессирующих заболеваний, характеризующихся постепенной потерей нейронов и их связей, что приводит к дефициту определенных функций мозга. Наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями являются болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона. Этиология большинства НДЗ в основном неизвестна, однако эти расстройства имеют общие молекулярные и клеточные характеристики. К универсальным механизмам развития НДЗ относится эксайтотоксичность – повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических NMDA (N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат) рецепторов [33]. В развитии конкретных НДЗ играют роль определенные изменения: окислительный стресс, митохондриальная дисрегуляция, неправильный фолдинг белков, дисрегуляция кальция, воспаление и т. д. При данных заболеваниях страдают преимущественно нейроны и глиальные клетки базальных ганглиев и стволовых структур, вырабатывающие ацетилхолин, дофамин, серотонин.

Одним из основных патологических факторов развития БА считают внеклеточное отложение белка β -амилоида. Белок – предшественник β -амиоида (amyloid precursor protein, APP) является трансмембранным белком, играющим важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений. При БА APP подвергается протеолизу – разделяется на пептиды под воздействием ферментов. β -Амилоидные нити, образованные одним из пептидов, слипаются в межклеточном пространстве в плотные образования – сенильные бляшки [49]. Также при БА наблюдается избыточное фосфорилирование, из-за чего нити τ -белка начинают связываться друг с другом, слипаться в нейрофибриллярные клубки и разрушать транспортную систему нейрона [42]. БА обусловлена мутациями в нескольких генах: ген белка – предшественника

амилоида (APP, 21-я хромосома), гены пресенилина-1 (PS I, 14-я хромосома) и пресенилина-2 (PS II, 1-я хромосома) и аллель E4 гена аполипопротеина E (APOE, 19-я хромосома) [48].

Развитие другого нейродегенеративного заболевания – болезни Паркинсона – связано с постепенной гибелью дофаминергических нейронов, что приводит к резкому снижению концентрации нейромедиатора дофамина в полостях тела, к усилению тормозных влияний на ядра таламуса и к снижению возбуждающих влияний таламуса на кору. Имеются данные, что БП имеет моногенную природу и представляет собой заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, при котором наблюдается передача патогенетических мутаций в генах α -синуклеина [40].

При болезни Хантингтона отмечается дегенерация нейронов стриатума переднего мозга, что приводит к потере основного нервного компонента нервной сети мозга, контролирующей движения. Вызывающая это заболевание генетическая мутация представляет собой расширенный тринуклеотидный повтор CAG в гене, кодирующем белок htt (хантингтин) [39]. На клеточном уровне мутантный хантингтин приводит к дисфункции и гибели нейронов, обусловленной нарушением протеостаза, транскрипции и митохондриальной функции.

Для лечения НДЗ в настоящее время не существует достаточно эффективных терапевтических средств, поскольку их необходимо применять на ранних стадиях заболевания, что проблематично. Поэтому основная стратегия лечения НДЗ – предотвращение окислительного стресса, нормализация энергетического метаболизма, восстановление баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и т. д. Такая биологическая активность присуща пептидным биорегуляторам [15, 27]. По сравнению с другими группами нейропротекторных препаратов эти биорегуляторы обладают следующими преимуществами: они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, участвуют в регуляции экспрессии сигнальных молекул и не имеют побочных эффектов.

1. Церебролизин

Одним из пептидных препаратов, рекомендованных для лечения НДЗ, является церебролизин. Лекарственный препарат церебролизин представляет собой комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи. Активная фракция церебролизина состоит из пептидов молекулярной массой до 10 кДа, они способны проникать через гематоэнцефалический барьер и регулировать функциональную активность нейронов головного мозга. Препарат обладает органоспецифическим действием на клетки головного мозга в условиях гипоксии и ишемии, улучшает внутриклеточный синтез белка в головном мозге при старении [45]. Отмечено, что церебролизин способствует повышению эффективности ассоциативных процессов в мозге, улучшает умственную активность, память и внимание, облегчает восстановление двигательных и экстрапирамидных расстройств [35]. При ишемии головного мозга пептидный препарат увеличивал выживаемость нейронов, нормализуя активность ацетилхолинэстеразы,

каталазы, снижал эксайтотоксичность глутамата, инактивировал образование свободных радикалов, подавлял воспалительный ответ и регулировал процессы апоптоза и некроза [9]. Церебролизин отличается супероксиддисмутазной активностью, причем данная активность значительно выше, чем у других нейропротективных препаратов (актовегин или билобил) [8].

В экспериментальных моделях нейродегенерации установлено, что препарат повышает резистентность ткани мозга к условиям гипоксии, проявляет антиоксидантные свойства [34]. При моделировании черепно-мозговой травмы у крыс при введении церебролизина увеличивалось количество нейронов в гиппокампе и сохранялась целостность аксонов в стриатуме. Отмечено значительное повышение уровня VEGF, что способствовало увеличению проходимости и целостности сосудов, а также выживаемости нейронов под влиянием церебролизина [51]. Установлено, что церебролизин способствовал повышению экспрессии гена GLUT-1, синтеза одноименного белка GLUT-1 – транспортера глюкозы в головном мозге, метаболизм которой нарушается во время деменции при болезни Альцгеймера [36].

Также имеются убедительные доказательства клинической эффективности применения церебролизина при острых и хронических сосудистых нарушениях мозговой активности. Как отмечалось ранее, информативность и достоверность результатов, полученных при проведении клинических исследований, оценивают в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях. Основной инструмент систематизации и обобщения результатов ряда исследований – метаанализ, с помощью которого выявляется уровень достоверности результатов [28].

Эффективность препарата церебролизина изучали при остром ишемическом инсульте в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [21, 22]. Эти исследования показали, что у пациентов после применения церебролизина наблюдалась тенденция к более быстрому улучшению их самочувствия и восстановлению после инсульта по сравнению с контрольной группой, в многоцентровом рандомизированном контролируемом клинико-экономическом исследовании терапии острого периода ишемического инсульта – улучшение качества жизни пациентов [29]. Так, за 12 мес наблюдения отмечено статистически значимое влияние церебролизина на увеличение независимости пациентов в повседневной жизни – индекс Бартел (шкала оценки уровня повседневной активности и жизнедеятельности пациента) составил 92,59 по сравнению с контрольной группой (74,95). Электроэнцефалограммы показали естественную положительную динамику электрической активности головного мозга. Таким образом, применение церебролизина в остром периоде ишемического инсульта безопасно и хорошо переносится.

В 2016 г. были получены результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS (церебролизин и восстановление после инсульта), цель которого – изучение эффективности и безопасности церебролизина в период реабилитационных мероприятий [44]. Исследование CARS показало, что при применении

церебролизина у пациентов, перенесших инсульт, восстанавливалась двигательная функция. По результатам восстановления (по критерию гериатрической шкалы депрессии) пептидный препарат имел определенное преимущество (по сравнению с плацебо). Эти результаты являются доказательством возможности применения церебролизина для восстановления функции мозга у больных, перенесших ишемический инсульт.

Важно исследовать терапевтическое воздействие церебролизина на пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни Альцгеймера [50]. Проведен анализ шести рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Эти данные были обработаны стандартными методами метаанализа. Установлено, что при введении церебролизина на протяжении 4 недель статистически значимо улучшалось состояние пациентов по сравнению с группой плацебо (95 %) – доверительный интервал находился в пределах 0,7463–1,6135 ($p < 0,05$). Результаты свидетельствовали о том, что церебролизин способен улучшать показатели клинического состояния больных с болезнью Альцгеймера.

2. Кортексин

Лекарственный пептидный препарат кортексин, содержащий низкомолекулярные активные нейропептиды, обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстанавливающим действием на кору головного мозга. Препарат представляет собой комплекс коротких пептидов и различных аминокислот. Входящие в его состав низкомолекулярные пептиды способны проникать через гематоэнцефалический барьер [7]. Установлено, что кортексин обладает церебропротекторным, ноотропным и противосудорожным действием, улучшает процессы обучения и памяти, ускоряет восстановление функций нейронов коры головного мозга после длительных стрессорных воздействий и ишемии. Церебропротекторный эффект кортексина связан со снижением цитотоксического отека мозга (острое и хроническое повреждение нейронов) и с уменьшением токсических эффектов нейротропных веществ [18]. Основным механизмом нейропротективного действия кортексина – предупреждение апоптоза и гибели нервных клеток вследствие образования активных форм кислорода. Компоненты, входящие в состав кортексина, способны осуществлять коррекцию нейроапоптоза на различных стадиях патологического процесса.

Экспериментальные исследования кортексина на моделях метаболического нарушения головного мозга и в результате черепно-мозговой травмы проводили, одновременно анализируя процесс восстановления условных рефлексов и показателей активности поведения животных [4, 11]. Установлено, что кортексин оказывал анксиолитическое и антидепрессивное влияние. В экспериментах *in vitro* кортексин тканеспецифически регулировал синтез каспазы-8 головного мозга, что можно рассматривать как один из потенциальных механизмов нейропротективного действия пептидного препарата *in vivo* [31]. Таким образом, молекулярные механизмы нейропротекторного свойства кортексина связаны с процессами, лежащими в основе нейропластичности: с сигнальной

трансдукцией, энергетическим обменом нервных клеток, а также с процессами нейровоспаления [10].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 272 пациентов с полушарным ишемическим инсультом оценивали эффективность и безопасность кортексина [24]. Первичной точкой исследования явилось количество больных с быстрым восстановлением нарушенных неврологических функций, определяемым с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (оценка независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации), индекса Бартел и индекса мобильности Ривермид (клиническая оценка мобильности пациента). На протяжении всего исследования оценивалась безопасность препарата по уровню летальности и количеству нежелательных явлений. Сто тридцать шесть пациентов получали кортексин в дозе 20 мг в сутки внутримышечно двумя курсами в течение 10 сут (каждый с перерывом между курсами в 10 сут), в другой группе 72 пациента – инъекции кортексина в течение первого курса и плацебо во время второго, в 3-й группе 64 пациента – плацебо на протяжении двух курсов. Различия в степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций отмечались уже через 10 дней от начала введения кортексина. В сравниваемых группах наблюдались статистически значимые различия по степени функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина: 1-я группа сравнивалась с 3-й ($p = 0,004$), 2-я – с 3-й группой ($p = 0,049$). После проведения второго курса терапии кортексином выявлены достоверные различия по модифицированной шкале Рэнкина между 1-й и 3-й группами ($p = 0,01$), по индексу повседневной активности Бартел между 1-й и 3-й группами ($p = 0,012$), а также между 1-й и 2-й группами ($p = 0,016$). Результаты, полученные при анализе данных по индексу Ривермид, статистически значимо различались между 1-й и 3-й группами ($p = 0,009$) и между 1-й и 2-й группами ($p = 0,024$).

Результаты клинического исследования свидетельствовали о безопасности повторного курса кортексина, а также о статистически значимом повышении степени функционального восстановления пациентов через 2 мес (1-я группа) по сравнению с группой плацебо (3-я группа) и больными, получавшими кортексин только на протяжении одного курса (2-я группа). Это исследование показало высокую клиническую эффективность кортексина при патологии мозга.

В мультицентровом проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании под наблюдением находилось 62 пациента, перенесших полушарный ишемический инсульт атеротромботического или кардиоэмболического характера [23]. Тридцать два пациента (основная группа) получали кортексин в дозе 20 мг в сутки внутримышечно в течение 10 сут, начиная с первых 6 ч с момента появления симптомов инсульта. В другой группе 30 пациентов (контрольная группа) находились на базисной терапии и получали плацебо в течение 10 сут. Оценку состояния проводили до начала лечения и на 3, 7, 11 и 28-е сут. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась балльная шкала инсульта, степень функционального состояния

определяли по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел (2 раза). Так, у пациентов, получавших кортексин в течение первых 6 ч, был выявлен более высокий статистически значимый балл по индексу Бартел, чем в группе плацебо (81,8 и 68,3, соответственно, $p < 0,05$). При оценке зависимости функционального восстановления от глубины ишемического повреждения по шкале Рэнкина более быстрое восстановление больных, получавших кортексин, отмечалось при подкорковой локализации ишемического очага. Максимальные различия между группой пациентов, получавших кортексин, и группой плацебо наблюдались к 11-м сут лечения (3,5 и 1,7, соответственно, $p < 0,05$). При применении кортексина в остром периоде ишемического инсульта снижались показатели смертности, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики. Было сделано важное заключение: эффект кортексина зависит от времени начала терапии, чем раньше начато лечение, тем лучшим будет его результат. Таким образом, применение кортексина наиболее эффективно в первые часы после инсульта. Не отмечено также никаких побочных реакций, что указывает на перспективность использования кортексина в качестве современного нейротропного препарата.

3. Семакс

По химической структуре семакс представляет собой гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) – синтетический аналог фрагмента адренокортикотропного гормона, лишённого гормональной активности. Препарат обладает нейропротективной, ноотропной, антиоксидантной и антигипоксической активностью. Нейропротекторное действие семакса связано с его способностью повышать устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям. Ноотропная активность препарата выражается в положительном влиянии на когнитивные функции. Семакс способен активировать синтез супероксиддисмутазы и снижать скорость образования свободных радикалов, приводя к торможению перекисного окисления липидов. Наряду с ноотропными свойствами, семакс повышает резистентность к гипоксии и проявляет защитное действие при церебральной ишемии мозга. На фоне двусторонней окклюзии общих сонных артерий у крыс – выраженное защитное действие, практически полностью предупреждая развитие неврологических нарушений и повышение генерации оксида азота в головном мозге. Изучение молекулярных механизмов действия семакса с помощью анализа изменений экспрессии мРНК в данной модели показало, что пептид подавляет экспрессию генов, связанных с воспалительными процессами, и активирует экспрессию генов, связанных с нейротрансмиссией [38].

Следует отметить способность пептидного препарата повышать скорость метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, ишемии или оксидантного стресса у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения [12]. Мета-анализ эффективности препарата семакс свидетельствовал о значительном снижении тяжести ишемического инсульта на 1–14-е сут по сравнению с группой плацебо. При этом эффект семакса был выявлен в группах пациентов с

инсультами различной тяжести. При введении препарата исход реабилитации после инсульта на 21-е сут по данным шкалы Рэнкина был лучше, чем в контрольной группе пациентов ($p < 0,0001$) [30].

Таким образом, установлено, что регуляторный нейропептид семакс в остром периоде инсульта приводит к уменьшению неврологического дефицита и может быть рекомендован в качестве нейропротектора.

4. Селанк

Лекарственный препарат селанк, созданный на основе пептида тафтцина, представляет собой гептапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro с анксиолитической активностью. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было выявлено, что селанк оказывает психостимулирующее действие [19]. Установлено, что селанк изменяет кругооборот катехоламинов и серотонина в эмоциогенных структурах мозга (гипоталамусе, неокортексе, стволе мозга), влияет на активность мозговых ферментов биосинтеза моноаминов (тирозин и триптофангидроксилаза) [19], регулирует экспрессию BDNF (нейротрофического фактора мозга). Выявлено ингибирующее действие селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови [14]. Продемонстрированы ноотропные свойства селанка. Так, при исследовании возможности нейрофармакологической стимуляции обучения у крыс отмечено, что селанк оказывает выраженное стимулирующее действие на этот процесс [13].

В пилотном клиническом исследовании изучено ноотропное свойство селанка. В исследовании участвовали 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст $61,7 \pm 7,4$ года). У всех пациентов наблюдались психоорганические расстройства сосудистого генеза и наличие в клинической картине неврозоподобных и когнитивных расстройств. Начиная со второй недели лечения препаратом семакс у пациентов была отмечена положительная динамика, что выражалось в статистически значимой редукции нарушений кратковременной памяти, способности к целенаправленной интеллектуальной деятельности. Кроме того, выявлена тенденция к редукции нарушений долговременной памяти [26]. Таким образом, в клинических условиях пептидный препарат семакс терапевтически значимо влияет на когнитивные функции в сочетании с анксиолитическим и стимулирующим действием. Для оценки и уточнения клинико-фармакологической характеристики препарата необходимо дальнейшее его изучение.

5. Дельгаран

Препарат дельгаран представляет собой нонапептид Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu, идентичный природному эндогенному аналогу, известному под названием «дельта-сониндуцирующий пептид» (ДСИП) [47]. В норме ДСИП можно обнаружить в центральной нервной системе (ЦНС), а также в периферических тканях организма. Нонапептид локализован в основном в таламусе,

немного меньшее его в гиппокампе и гипоталамусе. Пептид аккумулируется в отделах головного мозга, регулирующих внутренние органы, а также в зрительной, обонятельной и осязательной сенсорных системах [41]. Установлено, что пептид способен проникать как через гематоэнцефалический барьер как специфически в области дна IV желудочка, так и путем пассивной диффузии [32] и равномерно распределяться в структурах мозга [52]. Дельгаран уменьшает локомоторную активность, контролирует процессы терморегуляции, циркадные биоритмы, повышает устойчивость к стрессу, а также способен стимулировать налоксонзависимый эффект (купирование интоксикаций) посредством высвобождения метэнкефалинов в головном мозге [43]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствовали о наличии у препарата геропротекторных и антиканцерогенных свойств. Выявлено, что при введении дельгарана мышам продолжительность жизни (ПЖ) последних 10 % выживших животных увеличилась на 17 %. Выраженный геропротекторный эффект дельгарана обусловлен его способностью препятствовать накоплению продуктов перекисного окисления липидов и стимулировать активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Также при введении дельгарана снижалась частота развития спонтанных новообразований (в 2,6 раза), в основном злокачественных опухолей молочной железы и лейкозов ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой мышей [46]. Высокая эффективность дельгарана была отмечена при лечении различных неврологических патологий: ишемии, рассеянном склерозе, нейроборрелиозе, черепно-мозговой травме. У пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта, принимавших дельгаран, наблюдался регресс координаторно-пирамидных и сенсорных расстройств с восстановлением вербальных функций и праксиса по сравнению с традиционным комплексом лечения [20]. Успешным было лечение дельгараном больных с боковым амиотрофическим склерозом. Препарат способствовал подавлению высвобождения возбуждающего нейромедиатора глутамата из пресинаптических терминалей и снижал его эксайтотоксическое воздействие на мотонейроны [5]. Несмотря на имеющиеся подтверждения эффективности лечения препаратом дельгаран, существует необходимость дальнейшего изучения возможности его применения при патологиях головного мозга, включая нейродегенеративные заболевания.

6. Ноопепт

Лекарственный препарат ноопепт – этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролилглицина – дипептид с высокой биодоступностью для тканей головного мозга и низкой токсичностью. Он обладает комплексным механизмом действия. Ноотропный эффект связан с тем, что один из его активных компонентов – циклопролилглицин – по структуре аналогичен эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью. Ноопепт оказывает мнемотропное действие на синаптические структуры, прежде всего в гиппокампе. Препарат повышает устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям, таким как травма, гипоксия, интоксикация, и предотвращает

гибель нейронов в культуре ткани коры головного мозга под действием токсических концентраций глутамата и активных форм кислорода [25]. Выявлена способность препарата ноопепт уменьшать токсическое действие β -амилоида, усиливать выработку антиамилоидных антител, модулировать работу холинергических рецепторов, а также стимулировать экспрессию нейротрофических факторов (BDNF и NGF) в коре головного мозга и гиппокампе [25]. Ноопепт способствовал снижению глутаматкальциевой эксайтотоксичности нейронов гиппокампа крыс *in vitro* [3], увеличению экспрессии мРНК нейротрофических факторов NGF и BDNF в гиппокампе крыс, нормализуя когнитивную функцию при консолидации и задержке восстановления памяти [17]. У препарата также были обнаружены противовоспалительные и антиоксидантные свойства [1]. В модели болезни Альцгеймера (БА) у крыс дипептид обладал холинпозитивным эффектом и стимулировал выработку антител к β -амилоиду [16].

В открытом клиническом исследовании изучалась безопасность и терапевтическая эффективность препарата ноопепт у 20 пожилых пациентов (от 50 до 80 лет) с синдромом мягкого когнитивного снижения (*mild cognitive impairment*, MCI) амнестического типа, относящихся к группе риска по БА. К окончанию трехмесячного курса лечения статистически значимое улучшение (по сравнению с началом терапии) было установлено в пяти из девяти применявшихся оценочных шкал и тестов: по батарее лобной дисфункции, Бостонскому тесту называния, двум тестам из шкалы деменции Маттиса (тесты «Память» и «Звуковые ассоциации») и по тесту отсроченного воспроизведения 10 слов. В этом исследовании ноопепт показал клиническую эффективность и безопасность при длительном (3 мес) курсовом применении пожилыми пациентами с синдромом MCI амнестического типа, в том числе у 45 % лиц, имеющих генотип ApoE 4(+) и относящихся к группе высокого риска по развитию БА в ближайшие 3–5 лет. Особый интерес представляет тот факт, что у больных, имеющих генотип ApoE 4(+), обнаруживали более выраженный клинический эффект по сравнению с пациентами с генотипом ApoE 4(–) [6]. Наблюдалась высокая степень эффективности ноопепта при применении его в комплексном лечении когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, а также у пациентов, перенесших ишемический инсульт [2]. Полученные в исследованиях результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата ноопепт при лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения и постинсультных когнитивных расстройствах. Несмотря на выявленные положительные лечебные свойства ноопепта, необходимо и далее изучать возможности его применения при нейродегенеративных заболеваниях.

7. Короткие пептиды

На основании анализа аминокислотного состава кортексина были сконструированы и синтезированы трипептид Glu-Asp-Arg (EDR), получивший название «пинеалон», и тетрапептид Ala-Glu-Asp-Pro (AEDP), названный кортагеном [27]. Впоследствии эти пептиды были обнаружены в составе кортексина.

Тетрапептид кортаген обладает биологической активностью, сходной с кортексином. Пептид проникает через гематоэнцефалический барьер, усиливает экспрессию гена цитокина IL-2 в гипоталамусе, ускоряет процесс регенерации поврежденных нейронов, регулирует состояние хроматина. Результаты экспериментальных исследований позволяют оценить молекулярный механизм действия кортагена в целях создания лекарственного препарата для коррекции некоторых функций мозга. Пептид пинеалон обладает высокой биологической активностью в отношении клеток мозга. Более подробное описание фармакологической активности пинеалона приведено в других частях монографии.

* * *

Показано, что по сравнению с другими группами нейропротективных средств пептидные препараты, применяющиеся в качестве регуляторов функций ЦНС, имеют ряд существенных преимуществ. Они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, обладают высокой физиологической активностью, участвуют в регуляции экспрессии различных сигнальных молекул, не имеют побочных эффектов и нетоксичны. Пептидные регуляторы характеризуются трофическими, ростовыми, противовоспалительными, медиаторными и эффекторными свойствами. Способность улучшать психоэмоциональное состояние, нормализовать когнитивные функции, повышать стрессоустойчивость и резервные возможности организма, в том числе у пациентов пожилого возраста, — основные клинические характеристики пептидных препаратов. Таким образом, применение пептидных биорегуляторов может быть эффективным в профилактике и лечении нейродегенеративных заболеваний.

Библиографический список

1. **Алексеева С. В.** Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств ноопепта и его влияние на уровень цитокинов / С. В. Алексеева, Л. П. Коваленко, А. В. Таллерова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — Т. 75, № 9. — С. 25–27.
2. **Амелин А. В.** Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом / А. В. Амелин, А. Ю. Илюхина, А. А. Шмонин // Журн. неврологии и психиатрии. — 2011. — Т. 111, № 10. — С. 44–46.
3. Дипептидный аналог пирацетама ноопепт увеличивает жизнеспособность гиппокампальных нейронов линии НТ-22 на модели глутаматной токсичности / Т. А. Антипова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2016. — Т. 161, № 1. — С. 68–71.
4. Влияние пептидных препаратов на восстановление высших нервных функций после черепно-мозговой травмы / В. А. Башарин [и др.] // Пептидная нейропротекция : сборник научных статей / под ред. М. М. Дьяконова, А. А. Каменского. — СПб. : Наука, 2009. — С. 238–249.
5. **Войтенков В. Б.** Опыт применения препарата дельтаган (пептид дельта-сна) в комплексной терапии бокового амиотрофического склероза: клиническое наблюдение / В. Б. Войтенков, Е. В. Борисова // Medline. — 2005. — Т. 6. — С. 515–520.

6. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения / С. И. Гаврилова [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 1. – С. 27–32.

7. **Гомазков О. А.** Кортиксин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности / О. А. Гомазков // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8. – С. 99–104.

8. **Громова О. А.** Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, билобила и актовегина / О. А. Громова, О. М. Панасенко, А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 23–27.

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

10. **Гуляева Н. В.** Молекулярные механизмы действия препаратов, содержащих пептиды мозга: кортиксин / Н. В. Гуляева // Журн. неврологии и психиатрии. – 2018. – № 10. – С. 93–96.

11. **Зарубина И. В.** Фармакологическая коррекция пептидами функционально-метаболических нарушений головного мозга в постишемическом периоде у крыс / И. В. Зарубина // Пептидная нейропротекция / под ред. М. М. Дьяконова, А. А. Каменского. – СПб. : Наука, 2009. – С. 126–185.

12. **Казаков А. Ю.** Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения / А. Ю. Казаков, А. В. Чугунов, Х. Я. Умарова // Неврология. – 2013. – Т. 5, № 83. – С. 12–17.

13. О компенсаторных свойствах селанка при мнестических нарушениях функций, вызванных нейротоксическим воздействием на норадренергическую систему мозга крыс / И. И. Козловский [и др.] // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 3–7.

14. Ингибирующее действие семакса и селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека / Н. В. Кост [и др.] // Биоорг. химия. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 180–183.

15. Нейропротекторные эффекты пептидов / Е. С. Миронова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 299–306.

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

17. Ноопепт стимулирует экспрессию NGF и BDNF в гиппокампе крысы / Р. У. Островская [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2016. – Т. 146, № 9. – С. 330–313.

18. **Рыжак Г. А.** Кортиксин и регуляция функций головного мозга / Г. А. Рыжак, В. В. Малинин, Т. Н. Платонова. – СПб., 2003.

19. Особенности анксиолитического действия тафцина и его аналога ТП-7 на поведение и обмен серотонина в мозге крыс с хронической депривацией активности серотонинергической системы / С. Б. Середенин [и др.] // Экспериментальная клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58, № 6. – С. 3–6.

20. **Сидорова С. А.** Исследование нейропротективной активности дельтарана и эффективности сопряженной многоканальной электронейростимуляции в восстановительном периоде ишемического инсульта / С. А. Сидорова, В. Б. Ласков, И. И. Бобынцев // Человек и его здоровье. – 2011. – № 1. – С. 89–95.

21. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина для лечения острого ишемического инсульта / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 11. – С. 7.
22. Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 3, № 7. – С. 41–45.
23. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А. А. Скоромец [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 22. – С. 32–38.
24. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта / Л. В. Стаховская [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 1, № 37. – С. 238–244.
25. **Стуров Н. В.** Применение препарата Ноопепт при когнитивных нарушениях различного генеза / Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 11. – С. 28–31.
26. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка / Е. С. Телешова [и др.] // Психиатрия. – 2010. – № 4. – С. 26–35.
27. **Хавинсон В. Х.** Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма / В. Х. Хавинсон, Б. И. Кузник, Г. А. Рыжак ; РГПУ им. А. И. Герцена. – СПб., 2014.
28. Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины / В. Х. Хавинсон [и др.] // Патогенез. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 19–29.
29. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином / Е. И. Чуканова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 3. – С. 14–37.
30. Метаанализ: эффективность семакса в остром периоде ишемического инсульта / А. А. Шмонин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 2. – С. 81–88.
31. Пептидный препарат кортексин ингибирует каспазу-8 мозга / А. А. Яковлев [и др.] // Биомед. химия. – 2017. – Т. 63, вып. 1. – С. 27–31.
32. **Banks W. A.** Peptides and the blood-brain barrier // Peptides. – 2015. – Vol. 72. – P. 16–19.
33. **Binvignat O., Olloquequi J.** Excitotoxicity as a Target Against Neurodegenerative Processes // Curr. Pharm. Des. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1251–1262.
34. Effect of cerebrolysin on dopaminergic neurodegeneration of rat with oxidative stress induced by 3-nitropropionic acid / D. Calderón Guzmán [et al.] // Acta Pharm. – 2016. – Vol. 66, № 3. – P. 443–448.
35. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebocontrolled, randomized study / C. Chen [et al.] // Brit. J. Neurosurg. – 2013. – № 7. – P. 45–49.
36. Cerebrolysin improves sciatic nerve dysfunction in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy / H. Y. Dong [et al.] // Neural. Regen. Res. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 156–162.
37. **Erkkinen M. G., Kim M. O., Geschwind M. D.** Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. a033118.

38. Novel Insights into the Protective Properties of ACTH₍₄₋₇₎ PGP (Semax) Peptide at the Transcriptome Level Following Cerebral Ischaemia-Reperfusion in Rats / I. B. Filippenkov [et al.] // *Genes*. – 2020. – Vol. 11. – P. 681.
39. **Ghosh R., Tabrizi S. J.** Clinical features of Huntington's disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1049. – P. 1–28.
40. **Goedert M.** Neurodegeneration. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein // *Science*. – 2015. – Vol. 349, № 6248. – P. 1255555.
41. **Grigorchuk O. S., Umriukhin 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.
42. **Hernández F., Avila J.** Tauopathies // *Cell Mol. Life Sci.* – 2007. – Vol. 64, № 17. – P. 2219–2233.
43. **Kutilin D. S., Bondarenko T. I., Kornienko I. V., Mikhaleva 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.
44. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial / D. F. Muresanu [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 151–159.
45. **Plosker G. L., Gauthier S.** Cerebrolysin: a review of its use in dementia // *Drugs Aging*. – 2009. – Vol. 26, № 11. – P. 893–915.
46. Effect of delta-sleep inducing peptide-containing preparation Deltaran on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice / I. G. Popovich [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2003. – Vol. 124, № 6. – P. 721–731.
47. **Schoenenberger G. A.** Characterization, properties and multivariate functions of delta-sleep-inducing peptide (DSIP) // *Eur. Neurol.* – 1984. – Vol. 23, № 5. – P. 321–345.
48. **Tanzi R. E.** A brief history of Alzheimer's disease gene discovery // *J. Alzheimers Dis.* – 2013. – Vol. 33, suppl. 1. – P. S5–S13.
49. **Tiraboschi P., Hansen L. A., Thal L. J., Corey-Bloom J.** The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62, № 11. – P. 1984–1989.
50. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease / Z.-H. Wei [et al.] // *J. Neural. Transm.* – 2007. – Vol. 114, № 5. – P. 629–634.
51. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury / Y. Zhang [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118, № 6. – P. 1343–1355.
52. **Zlokovic B. V., Segal M. V., Davson H.** Autoradiographic investigations of DSIP distribution in rat brain // *Peptides*. – 1988. – Vol. 9. – P. 533–538.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(В. Х. Хавинсон, И. Г. Попович)

Благодаря значительному прогрессу в понимании молекулярных механизмов развития хронических заболеваний, в том числе нейродегенеративных, была изучена возможность применения пептидных биорегуляторов для профилактики и лечения этих патологий. Нарушения биологической регуляции клеточного гомеостаза приводят к снижению устойчивости клеток организма к повреждающим факторам и развитию патологических процессов. Пептиды способны восстанавливать физиологические функции организма и корректировать возникающие нарушения на молекулярно-клеточном и тканевом уровне.

Установлено, что стимуляция короткими пептидами дифференцировки стволовых клеток в нейрогенном направлении может быть использована в заместительной терапии, регенеративной медицине и впоследствии приводить к замедлению развития нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Выявлено, что пептидные препараты, применяющиеся в качестве регуляторов функций центральной нервной системы, способны проникать через гематоэнцефалический барьер, обладают высокой физиологической активностью и не имеют побочных эффектов и токсичности.

Установлено, что короткие пептиды снижают уровень апоптоза, повышают функциональную активность нейронов и обладают антиоксидантными свойствами. В исследованиях *in vitro* пептиды оказывают нейропротекторный эффект на нейроны стриатума в кортикостриатной культуре (модель болезни Хантингтона) и нейроны гиппокампа (модель болезни Альцгеймера).

В исследованиях *in vivo* на экспериментальной модели болезни Альцгеймера пептиды способствовали положительной динамике восстановления нейропластичности и предотвращали элиминацию функциональных синаптических контактов в нейронах гиппокампа.

Применяя методы биоинформатики, стало возможным выявить механизм регуляции экспрессии генов и синтеза белков нейрогенеза под действием коротких пептидов. Один из таких механизмов заключается в способности коротких пептидов взаимодействовать с определенными последовательностями днДНК. Другой возможный механизм регуляции экспрессии генов и синтеза белков – взаимодействие пептидов с нуклеосомой.

Таким образом, представленные в монографии результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований и современные данные молекулярного моделирования позволяют предполагать, что существует единый механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борушко (Колчина) Нина Владимировна – окончила Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева (2015). Младший научный сотрудник лаборатории биофизики белка отдела молекулярной и радиационной биофизики ОМРБ ПИЯФ НИЦ «Курчатовский институт». Автор 23 научных работ.

Ильина Анастасия Романовна – окончила Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (2020). Научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Автор 30 научных работ.

Кожевникова Екатерина Олеговна – окончила Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (2016). Кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения Института биомедицинских исследований ФГБОУ ВО МГМСУ МЗ РФ. Автор 45 научных работ.

Красковская Нина Александровна – окончила Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (2016). Кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биомедицинских технологий и испытаний с опытным производством Центра клеточных технологий Института цитологии РАН. Автор 25 научных работ.

Линькова Наталья Сергеевна – окончила Санкт-Петербургский политехнический университет (2008). Доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Автор более 350 научных работ.

Миронова Екатерина Сергеевна – окончила Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (2018). Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского НИИ физиопульмонологии. Автор более 90 научных работ.

Петухов Михаил Геннадьевич – окончил Московский физико-технический институт (1983). Доктор физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики макромолекул отдела молекулярной и радиационной биофизики ОМРБ ПИЯФ НИЦ «Курчатовский институт», старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского НИИ Фтизиопульмонологии. Автор более 70 научных работ.

Попович Ирина Григорьевна – окончила Ленинградский государственный университет (кафедра генетики и селекции) (1977). Доктор биологических наук, заведующая

лабораторией фармакологии пептидов Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Автор 250 научных работ.

Рудской Андрей Иванович – окончил Ленинградский политехнический институт имени М. И. Калинина (1981). Лауреат премий Правительства Российской Федерации, академик РАН, доктор технических наук, профессор, ректор Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого. Автор более 350 научных работ.

Рыжак Галина Анатольевна – окончила Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт (1978). Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии по научной работе и новым технологиям. Автор более 250 научных работ.

Хавинсон Владимир Хацкелевич – окончил Военно-медицинскую академию имени С. М. Кирова (1971). Заслуженный деятель науки РФ, лауреат премий Совета министров и АН СССР им. К. М. Быкова, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, главный научный сотрудник Института физиологии имени И. П. Павлова РАН, вице-президент Геронтологического общества при РАН. Автор более 1000 научных работ.



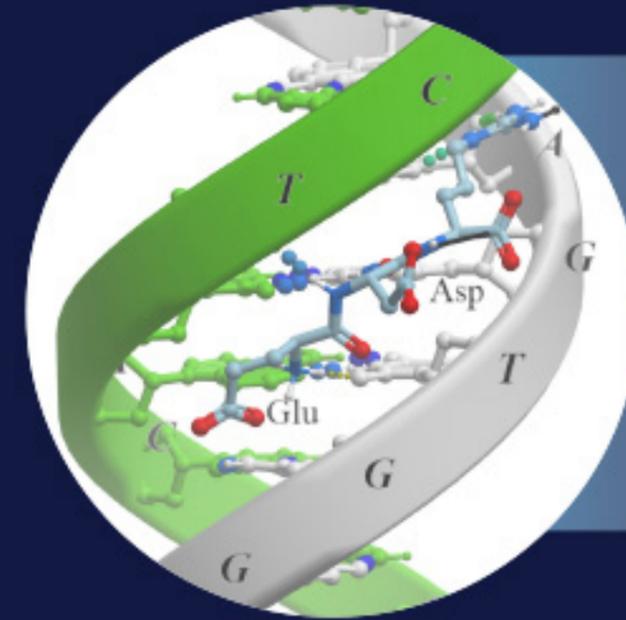
ХАВИНСОН ВЛАДИМИР ХАЦКЕЛЕВИЧ

Директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, главный научный сотрудник Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, вице-президент Геронтологического общества при РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, лауреат премий Совета Министров и АН СССР им. К.М. Быкова



РУДСКОЙ АНДРЕЙ ИВАНОВИЧ

Ректор Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, академик РАН, профессор, доктор технических наук, лауреат премий Правительства Российской Федерации



ПЕПТИДЫ И ГЕНОМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Монография

Санкт-Петербург
2022

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ПЕТРА ВЕЛИКОГО

ПЕПТИДЫ И ГЕНОМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Монография

Под редакцией

В. Х. Хавинсона и А. И. Рудского



ПОЛИТЕХ-ПРЕСС
Санкт-Петербургский
политехнический университет
Петра Великого

Санкт-Петербург
2022

ББК 24.239

П23

Рецензенты:

Академик РАН *А. В. Караулов*

Академик РАН *Е. А. Корнева*

Член-корреспондент РАН *В. С. Баранов*

Авторы:

*И. Г. Попович, Г. А. Рыжак, М. Г. Петухов, Н. С. Линькова,
Е. О. Кожевникова, Е. С. Миронова, Н. А. Красковская, А. Р. Ильина,
Н. В. Борушко (Колчина)*

Пептиды и геном: молекулярные механизмы нейропротекции : монография / В. Х. Хавинсон [и др.] ; под ред. В. Х. Хавинсона, А. И. Рудского. – СПб. : ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2022. – 97 с.

Приведены результаты многолетних совместных научных исследований сотрудников Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Представлена новая группа биологически активных (нейропротекторных) пептидов и их эффективность при использовании в различных экспериментальных моделях.

Изучены молекулярные механизмы действия пептидов. Впервые исследована *in silico* возможность взаимодействия коротких пептидов с ДНК, гистоновыми белками и нуклеосомой. Нейропротекторные трипептиды предотвращают потерю синаптических контактов в моделях нейродегенеративных заболеваний. Представлены результаты исследований эффективности коротких пептидов по восстановлению морфофункционального состояния нейронных сетей в модели болезни Альцгеймера *in vivo*.

Предназначена для специалистов в области медицины, молекулярной биологии, генетики, биофизики и биохимии.

Утверждено к печати

Ученым советом Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии,
президиумом Геронтологического общества при РАН

Печатается по решению

Совета по издательской деятельности Ученого совета
Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

© Хавинсон В. Х., Рудской А. И.,
научное редактирование, 2022

© Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии, 2022

© Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого, 2022

ISBN 978-5-7422-7742-2

doi:10.18720/SPBPU/2/id22-36

Ministry of science and higher education of the Russian Federation

SAINT PETERSBURG INSTITUTE
OF BIOREGULATION AND GERONTOLOGY
PETER THE GREAT
ST. PETERSBURG POLYTECHNIC UNIVERSITY

PEPTIDES AND GENOME: MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROPROTECTION

Monograph

Edited by *V. Kh. Khavinson* and *A. I. Rudskoy*



POLYTECH-PRESS
Peter the Great
St. Petersburg Polytechnic
University

Saint-Petersburg
2022

Reviews:
Academician of the RAS *A. V. Karaulov*
Academician of the RAS *E. A. Korneva*
Corresponding member of the RAS *V. S. Baranov*

Authors:
G. A. Ryzhak, I. G. Popovich, M. G. Petukhov, N. S. Linkova, E. O. Kozhevnikova,
E. S. Mironova, N. A. Kraskovskaya, A. R. Ilina, N. V. Borushko (Kolchina)

Peptides and genome: molecular mechanisms of neuroprotection : monograph / V. Kh. Khavinson [et al.]; edited by V. Kh. Khavinson, A. I. Rudskoy. – St. Petersburg: POLYTECH-PRESS, 2022. – 97 p.

The monograph provides the results of the long-term collaborative research conducted by the scientists of Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University (SPbPU), St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, and I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (RAS). A new group of biologically active (neuroprotective) peptides and their effectiveness when used in various experimental models is presented.

The authors studied molecular mechanisms of peptide action. It is the first time when the possibility of interaction of short peptides with DNA, histones, and nucleosomes has been studied *in silico*. Neuroprotective tripeptides prevent the loss of synaptic contacts in models of neurodegenerative diseases. The monograph presents the results of studies on the effectiveness of short peptides in restoring the morphofunctional state of neural networks in Alzheimer's disease models *in vivo*.

The monograph is intended for specialists in medicine, molecular biology, genetics, biophysics, and biochemistry.

Approved for publication
by the Academic Board of St. Petersburg Institute of Bioregulation
and Gerontology, Presidium of the Gerontological Society of the RAS

Printed by the Publishing Council of the Peter the Great St. Petersburg
polytechnic university Academic Council.

ISBN 978-5-7422-7742-2
doi:10.18720/SPbPU/2/id22-36

© Khavinson V. Kh., Rudskoy A. I.,
academic editing, 2022
© St. Petersburg Institute of Bioregulation
and Gerontology, 2022
© Peter the Great St. Petersburg Polytechnic
University, 2022