

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НЕЙРОПЕПТИДОВ***Канунникова Н. П. (n.kanunnikava@gmail.com)*УО «Гродненский государственный университет им. Я. Купалы», Гродно, Беларусь  
РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

*Основными механизмами действия нейропептидов являются регуляция энергетического метаболизма и редокс-баланса ткани мозга, собственное нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов. Основным спектром их фармакологической активности – это нейропротекция при разных видах нейродегенерации, повышение способности к обучению и запоминанию, повышение стрессоустойчивости организма. Нейропептиды проявляют высокую эффективность при интраназальном способе введения в организм. В обзоре рассмотрены нейропротекторные свойства семакса, инсулиноподобного ростового фактора-1, кортексина, дельтарана, церебролизина, дипептидов лейцил-изолейцина и глицил-пролина.*

**Ключевые слова:** нейропептиды, нейродегенерация, нейропротекция

**Нейропептиды как естественные регуляторы функций мозга**

Участие олигопептидов в регуляции важных физиологических функций, в том числе в нервной системе, установлено относительно недавно [1, 2, 3, 4]. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, как правило, образуются из более крупных белковых молекул-предшественников лишь в определенные моменты в зависимости от потребностей организма [2, 4]. В настоящее время открыто более 600 природных нейропептидов. В эту категорию включают малые и средние по размеру пептиды – от 2 до 60 аминокислотных остатков. Пептиды, состоящие из 100 и более аминокислотных остатков, относят к категории регуляторных белков.

В последние годы изучение нейропептидов – актуальное направление исследований, посвященных возможностям восстановления функций ткани мозга при стрессовых нагрузках, ишемических повреждениях и нейродегенеративных заболеваниях [5, 6, 7, 8]. Они выполняют в организме множество функций, поэтому даже небольшой сдвиг в их нормальном содержании может оказать сильное воздействие [9]. Основными механизмами действия нейропептидов являются регуляция энергетического метаболизма мозга, поддержание редокс-баланса, собственное нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов [10].

Несмотря на возможность протеолиза, нейропептиды, в отличие от типичных нейромедиаторов, могут функционировать в организме в течение нескольких часов. Нейропептиды с успехом применяются для лечения энцефалопатий, последствий отравлений, лечения ишемических состояний мозга, для повышения стрессоустойчивости и повышения работоспособности [5, 7, 11, 12].

Один из механизмов реализации разнообразных эффектов нейропептидов – их нормализующее влияние на интенсивность энергетического метаболизма и свободнорадикального окисле-

ния, что, как правило, сопровождается усилением клеточного и гуморального иммунитета, улучшением показателей коагуляции, повышением нейрональной активности, оптимизацией когнитивных функций и т. д. [7, 8]. В зависимости от места их высвобождения нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию, модулировать активность определенных групп нейронов, стимулировать или тормозить выброс гормонов, регулировать тканевый метаболизм. Пептидные биорегуляторы участвуют в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций, контролируют экспрессию генов и синтез белка в клетках.

Нейропептиды способны регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов. При этом восстановление нормального баланса цитокинов происходит более эффективно, чем при воздействии на отдельные цитокиновые системы. Как правило, цитокиновые эффекты нейропептидов сопровождаются их влиянием на генерацию оксида азота и другие оксидантные процессы. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства.

Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, обладающих разным сродством к отдельным клеточным рецепторам и обуславливающих в связи с этим разнообразие вызываемых ими эффектов. Первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов [2, 3, 13].

**Экзогенные нейропептиды и пути их доставки в мозг**

Введенные извне, нейропептиды могут проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать выраженное и избирательное действие на ЦНС на фоне очень малой их концентрации в организме [14, 15, 16]. Основным спектром их фармакологической активности – это нейропротекция, повышение способности к обучению и запоминанию, повышение стрессоустойчивости организма.

Вследствие того, что нейропептиды являются эндогенными регуляторами функций ЦНС, они имеют ряд преимуществ перед другими группами нейропротективных препаратов:

- высокая физиологическая активность;
- наличие нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и способность к регуляции экспрессии других сигнальных молекул;
- краткий срок полураспада и минимум побочных эффектов;
- способность проникать через гематоэнцефалический барьер;
- наличие трофических, ростовых, противовоспалительных, медиаторных и эффекторных свойств.

Высокий интерес к терапевтическому действию природных пептидов, их фрагментов и аналогов, а также искусственных синтетических аналогов, созданных на их основе, обуславливается высокой специфичностью их действия даже при использовании в малых дозах (они проявляют нейропротекторную активность при введении в организм в фемтомолярных концентрациях), отсутствием побочных эффектов, низкой токсичностью, однако возможности применения синтетических пептидов зачастую ограничены их недостаточным проникновением через гематоэнцефалический барьер, что требует разработки новых способов введения, облегчающих проникновение в мозг, в частности интрацеребрально, интрагиппокампаально, интрацеребровентрикулярно, внутрибрюшинно (в/бр), интраназально (и/н) и субконъюнктивально (с/к) [14, 15, 16, 17, 18].

В условиях клиники нейротропные пептиды могут (но в достаточно больших дозах) применяться в условиях внутривенного или внутримышечного введения. Биологической активностью, как правило, обладают пептиды, синтезированные из L-аминокислот. Разрушение пептидных связей в этих соединениях под влиянием пептидаз пищеварительных соков ограничивает возможности их применения через рот [19]. В случае использования искусственных пептидов, синтезированных из D-аминокислот, а не L-аминокислот, возможно введение этих пептидов через рот, так как пептидазы пищеварительных соков расщепляют только L-формы. Однако не все пептиды сохраняют свою биологическую активность в D-форме [20]. Степень сохранения биологической активности требует экспериментальной проверки в каждом конкретном случае новосинтезированного пептида, и предсказать теоретически степень биологической активности нового пептида невозможно. Перспективны исследования в области создания и оптимизации векторов для их доставки (например, разработка систем низкомолекулярных пептидов и липидных наночастиц, обеспечивающих проникновение через кишечную стенку). Ведется разработка нейропептидов, защищенных от действия пептидаз (иногда одновременно с нейропептидами применяют пептиды – ингибиторы протеаз,

позволяющие значительно повышать продолжительность их действия).

Сравнительный анализ эффективности нейропептидов при разных способах введения (внутрибрюшинно, внутрибрюшинно, внутривенно, интраназально, субконъюнктивально) в организм показал, что назальная форма применения оказывается наиболее эффективным способом введения нейропептидов [16, 21, 22]. Для этого водный раствор пептида закапывают по одной-две капли с интервалом 10-20 мин. в среднюю часть носа, в зону разветвления окончаний обонятельного нерва. Как известно, обонятельный нерв не имеет синапсов на пути в ЦНС, и после интраназального введения препарат достигает таламических ядер [21].

### *Нейропептиды как нейропротекторы*

Первым из нейропептидов, получившим широкое распространение в клинике, был семакс – пептид из 4-7 аминокислотных остатков, представляющий собой фрагмент нейропептида АКТГ (4-10), состоящего из 39 аминокислотных остатков [23, 24]. Семакс, наряду с ноотропными свойствами, повышает резистентность к гипоксии и проявляет защитное действие при 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 мозге. Известно, что этот нейропептид улучшает мозговое кровообращение у пациентов в остром периоде мозгового инсульта [7, 23].

Инсулиноподобный ростовой фактор-1 оказывает плеiotропное действие на ЦНС и может способствовать выживанию и дифференцировке нейронов [11]. Этот фактор может подвергаться протеолизу с образованием дез-N-(1-3)-инсулиноподобного фактора-1 и N-концевого трипептидного фрагмента глицин-пролин-глутамат. Показано, что не только инсулиноподобный ростовой фактор-1 и дез-N-(1-3)-инсулиноподобного фактора-1 могут улучшать выживание нейронов после гипоксии-ишемии головного мозга, но и трипептидный фрагмент уменьшает повреждение нейронов в гиппокампе, уменьшает степень снижения активности холинацетилазы, глутаматдекарбоксилазы и соматостатина.

Кортексин – это комплекс полипептидов с молекулярной массой 1-10 кДа, выделенных из коры головного мозга телят или свиней [25, 26, 27]. Из аминокислот в кортексине преобладают глутаминовая и аспарагиновая кислоты, пролин и аланин. Препарат оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, улучшает процессы обучения и памяти, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий.

Дельтаран [15, 21] представляет собой смесь синтетического эндогенного нонапептида, структурно соответствующего своему эндогенному аналогу, называемого дельта-сон индуцирующим пептидом (DSIP – 0,3 мг) и аминокислоты глицина (3 мг). Дельта-сон индуцирующий

пептид имеет следующую аминокислотную последовательность: триптофанил-аланил-глицил-глицил-аспартил-аланил-серил-глицил-глутаминовая кислота (DSIP). В норме DSIP присутствует в центральной нервной системе (ЦНС), а также периферических органах, тканях и жидкостях организма человека. Наибольшее его количество обнаружено в таламусе, несколько меньше его в гиппокампе и гипоталамусе. Область наиболее вероятной локализации DSIP – нейроны рострально-хвостового нерва (связывающего обонятельную часть коры головного мозга с боковой частью гипоталамуса), нейроны основного нервного угла, миндалина, перегородка и таламус. Пептид присутствует в таких важнейших сенсорных системах, как зрительная, обонятельная, осязательная, а также отделах мозга, регулирующих внутренние органы. DSIP синтезируется в клетках мозга и активно транспортируется по организму, свободно проникая через гематоэнцефалический барьер.

DSIP способен уменьшать локомоторную активность, влиять на процессы терморегуляции, циркадные биоритмы, на нейрональные электрофизиологические реакции, стимулировать налоксон-зависимый эффект высвобождением мет-энкефалинов в мозге и тем самым повышать устойчивость к различным видам стресса. Отмечена его высокая эффективность в профилактике постстрессовых расстройств у работников экстремальных профессий, а также в лечении нарушений сна, опийной наркомании и алкоголизма, сердечно-сосудистой патологии, в лечении неврологической патологии (при рассеянном склерозе, нейробореллиозе, черепно-мозговой травме).

Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот (аланин, аргинин, аспартат, лейцин, лизин, метионин и др.) и пептидных факторов мозга в соотношении 15 и 85% [28, 29]. Поскольку препарат содержит только низкомолекулярные олигопептиды (ММ до 10 тыс. дальтон), он хорошо проникает через ГЭБ при парентеральном введении. Имеются убедительные клинические доказательства эффективности церебролизина при острых и хронических сосудистых нарушениях мозговой активности, болезни Альцгеймера [28, 29]. Церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге, улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапиримидных расстройств. Церебролизин уменьшает прирост объема очага инфаркта и нормализует функциональное состояние головного мозга.

Основными механизмами действия церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, собственное нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста. В экспериментальных моделях нейродегенерации было установлено, что церебролизин повышает резистентность ткани мозга к условиям гипоксии, проявляет антиоксидантные свойства, способствуя торможению процессов образования свободных радикалов и

перекисного окисления липидов. Церебролизин способствует также поддержанию уровней таких микроэлементов, как магний, селен, марганец, ванадий, обладающих свойствами антиоксидантов. Установлено положительное влияние церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением активности ацетилхолинэстеразы. Церебролизин способствует увеличению выживаемости холинергических нейронов в срединной перегородке и сохранности размера клетки в живых тканях.

Церебролизин также препятствует патологической активации клеток микроглии, которая характерна для многих видов нейродегенеративной патологии. Введение церебролизина приводит к увеличению в коре больших полушарий числа стволовых клеток – предшественников нейронов, большинство из которых позднее дифференцируется в новые нейроны.

Церебролизин повышает жизнеспособность и выживаемость нейронов за счет влияния на процессы эксайтотоксичности и свободнорадикального окисления, которые поддерживают апоптоз, обусловленный действием ишемии, гипоксии, интоксикации. Церебролизин снижает активность каталазы и супероксиддисмутазы, повышенных на фоне экспериментального повреждения гиппокампа. Кроме того, церебролизин предотвращает утрату белка, ассоциированного с микротрубочками (MAP2), и входящего в состав цитоскелета нейронов. Утрата MAP2 является маркером ранней стадии повреждения нейрона. Церебролизин, ингибируя действие Са-зависимых внутриклеточных протеаз, таких как кальпаин, тем самым препятствует процессу распада MAP2 и деградации цитоскелета нейронов.

Церебролизин регулирует мозговой метаболизм, обладает нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью ростового фактора нервов. Церебролизин повышает пониженный при болезни Альцгеймера уровень экспрессии гена GLUT-1, что приводит к увеличению скорости синтеза соответствующего белка. Поскольку последний выполняет функции транспортера глюкозы в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, введение церебролизина способствует в свою очередь улучшению метаболизма глюкозы в мозге, который значительно снижается при деменции, особенно в лобно-височных областях КБП. Церебролизин повышает жизнеспособность и выживаемость нейронов за счет влияния на процессы эксайтотоксичности и свободнорадикального окисления, которые поддерживают апоптоз, обусловленный действием ишемии, гипоксии, окислительного стресса, интоксикации; снижает активность каталазы и супероксиддисмутазы, повышенных на фоне повреждения гиппокампа.

Достаточно широким спектром биологической активности обладает дипептид лейцин-изолейцин (*лей-илей*) [19, 31, 32]. Было показано, что *лей-илей* оказывает антидепрес-

сантное действие, поддерживает клеточную пролиферацию и усиливает BDNF-сигналирование (нейротрофический фактор, происходящий из нейронов) [19, 31, 32] и, возможно, GDNF-сигналирование (нейротрофический фактор, происходящий из глии). Этот пептид уменьшает сенситизацию, развивающуюся в присутствии морфина, ослабляет явления отмены морфина. *Лей-илей* оказывает протекторное действие в отношении нейротоксичности, обусловленной введением амилоида бета, при моделировании болезни Альцгеймера, на основании чего разрабатываются рекомендации по применению этого пептида для профилактики нарушений памяти при деменции, связанной с нарушениями образования бета-амилоида.

Есть предположения, что *лей-илей* угнетает вознаграждающие эффекты и сенситизацию, вызванную действием метамfetамfина, посредством регуляции внеклеточного уровня дофамина через индукцию GDNF (происходящий из глиальных клеток нейротрофический фактор) и через экспрессию TNF- $\alpha$  (фактор альфа опухолезового некроза). Субконъюнктивальное введение *лей-илей* усиливает продукцию BDNF и GDNF в сетчатке глаза, повышая таким образом выживание тканей глаза после травмы.

Сравнительный анализ протекторных свойств таких гидрофобных дипептидов, как *лей-илей*, *лей-про*, *про-лей*, в отношении стимуляции образования GDNF и BDNF (нейротрофический фактор, происходящий из нейронов) в культуре нейронов показал, что подобным действием обладает только *лей-илей*. *Лей-илей* защищает мезенцефальные нейроны от гибели только у мышей дикого типа, но не у мышей, имеющих генетический дефект по гену BDNF или GDNF.

Сравнение эффектов *лей-илей* на содержание BDNF и GDNF при внутрибрюшинном или вну-

трицистернальном способе введения показало, что при обоих способах введения наблюдается увеличение содержания BDNF и GDNF в полосатом теле мозга мышей. Периферическое введение *лей-илей* уменьшает гибель дофаминергических нейронов, вызываемую односторонним введением 6-оксидофамина в полосатое тело мозга мышей. Отсутствие у *лей-илей* иммуносупрессорного действия позволяет рекомендовать его как терапевтическое средство для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Дипептид глицилпролин (*гли-про*) оказывает защитное действие при экспериментальной ишемии мозга у крыс [22]. Введение *гли-про* приводит к активации ферментов ЦТК на фоне снижения активности ферментов ГАМК-шунта как альтернативного пути образования сукцината. При этом наблюдается снижение уровня возбуждающих аминокислот и увеличение содержания тормозных. Соотношение содержания возбуждающих аминокислот к тормозным оказывается сниженным за счет преобладания последних. Наиболее выраженным корригирующим действием в отношении нарушений, обусловленных ишемией мозга, обладает *гли-про* при интраназальном способе введения. Эффекты дипептида при субконъюнктивальном и внутрибрюшинном способах введения были менее выраженными. Достаточно высокой оказалась нейропротекторная активность *гли-про* при интраназальном способе введения в экспериментальной модели паркинсонизма на крысах [33], что подтверждают данные гистоморфологических исследований, показатели смертности животных, а также изменения некоторых биохимических показателей (изменения активности ферментов метаболизма ГАМК, энергетического метаболизма, показателей окислительного стресса, активности системы глутатиона в мозге).

### Литература

- De Wied, D. The neuropeptide concept / D. De Wied // *Progr. Brain Res.* – 1987. – Vol. 72. – P. 93-108.
- Морозов, В. Г. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения) / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон. – Санкт-Петербург, 1998. – 310 с.
- Гомазков, О. А. Нейропептиды – универсальные регуляторы. Почему? (Эссе в постулатах, пояснениях, иллюстрациях) / О. А. Гомазков // *Природа.* – 1999. – № 4. – С. 3-13.
- Хавинсон, В. Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В. Х. Хавинсон, И. М. Кветной, И. П. Ашмарин // *Успехи современной биологии.* – 2002. – Т. 122, № 2. – С. 190-203.
- Роль нейропептидов в механизмах адаптации к экстремальным состояниям / Д. В. Альперович, А. В. Лысенко, А. Э. Мационис, А. М. Менджерицкий. – Ростов-на-Дону : Изд-во РГПУ. – 1999. – 296 с.
- Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys / R. Grondin [et al.] // *Brain.* – 2002. – Vol. 125(10). – P. 2191-2201.
- Шабанов, П. Д. Фармакология пептидных препаратов / П. Д. Шабанов // *Медицинский академический журнал.* – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 3-24.
- Шабанов, П. Д. Психофармакологический профиль ноотропоподобных пептидов / П. Д. Шабанов // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2009. – Т. 9, вып. 1-2. – С. 2517-2523.
- Шатаева, Л. К. Пептидная саморегуляция живых систем; (факты и гипотезы) / Л. К. Шатаева, В. Х. Хавинсон, И. Ю. Ряднова. – Санкт-Петербург : Наука, 2003. – 222 с.
- Ашмарин, И. П. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции) / И. П. Ашмарин, С. В. Королева // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2002. – № 6. – С. 40-48.
- The effects if the N-terminal tripeptide of insuline-like growth factor-1, glycine-proline-glutamate in different regions following hypoxic-ischemic brain injury in adult rats / J. Guan [et al.] // *Neurosciences.* – 1999. – Vol. 89, № 3. – P. 649-659.
- La Crosse, A. L. Neuropeptide systems and schizophrenia / A. L. La Crosse, M. F. Olive // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 619-632.

13. Ерошенко, Т. М. Каскадные эффекты регуляторных пептидов / Т. М. Ерошенко, С. А. Титов, Л. Л. Лукьянова. – Москва : ВИНТИ, 1991. – 204 с.
14. Ашмарин, И. П. Об эффективности ультрамалых доз и концентраций биологически активных соединений / И. П. Ашмарин, Т. В. Лелекова, Л. Ц. Санжиева // Известия Российской академии наук. Серия биология. – 1992. – № 4. – С. 531-536.
15. Петров, С. Л. Сверхмалые дозы дельта-сон индуцирующего пептида / С. Л. Петров, О. И. Эпштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Прил. – С. 114-118.
16. Activity-dependent neurotrophic factor: intranasal administration of femtomolar acting peptides improves performance in a water-maze / I. Gozes [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 293. – P. 1091-1098.
17. Privalova, A. M. Intranasal Administration: a Prospective Drug Delivery Route to the Brain / A. M. Privalova, N. V. Gulyaeva, T. V. Bukreeva // Neurochemical Journal. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 77-88.
18. Periocular injection of in situ hydrogels containing Leu-Ile, an inducer for neurotrophic factors, promotes retinal ganglion cell survival after optic nerve injury / M. Nakatani [et al.] // Exp. Eye Res. – 2011. – Vol. 93, № 6. – P. 873-879.
19. 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 / T. Alkam [et al.] // Behav. Brain Res. – 2011. – Vol. 210, № 2. – P. 184-190.
20. Protective peptides that are orally active and mechanistically nonchiral / D. E. Brenneman [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2004. – Vol. 309, № 3. – P. 1190-1197.
21. Использование препарата "Дельтаран" у больных эпилепсией // Нейроиммунология (исследования, клиника, лечение) / Ф. А. Гурчин [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 75-77.
22. 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 / N. Z. Bashun [et al.] // Neurochemical J. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 39-44.
23. Нейропептид СЕМАКС вызывает увеличение резистентности к гипоксии / А. Я. Каплан, В. Б. Кошелев, В. Н. Незавибацько, И. П. Ашмарин // Физиология человека. – 1992. – Т. 18, № 5. – С. 104-110.
24. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10 Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) / И. П. Ашмарин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1997. – Т. 47, № 2. – С. 420-430.
25. Дьяконов, М. М. Кортексин – препарат XXI века. Лечение и профилактика заболеваний головного мозга / М. М. Дьяконов // Aqua Vitae. – 2001. – № 3. – С. 22-23.
26. Рыжак, Г. А. Кортексин и регуляция функций головного мозга / Г. А. Рыжак, В. В. Малинин, Т. Н. Платонова. – Санкт-Петербург : ИКФ «Фолиант», 2001. – 160 с.
27. Рыжак, Г. А. Применение кортексина при лечении заболеваний центральной нервной системы : методические рекомендации / Г. А. Рыжак, В. В. Малинин, Т. Н. Платонова. – Санкт-Петербург, 2003. – 64 с.
28. Чуканова, Е. И. Патогенетические и клинические моменты применения церебролизина / Е. И. Чуканова // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 6-7. – С. 3-7.
29. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 8. – С. 24-28.
30. Hydrophobic dipeptide leu-ileu protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis / A. Nitta [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol. 78, № 2. – P. 250-258.
31. Involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor in inhibitory effects of a hydrophobic dipeptide Leu-Ile on morphine-induced sensitization and rewarding effects / M. Niwa [et al.] // Behav. Brain Res. – 2007. – Vol. 179, № 1. – P. 167-171.
32. The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF / H. Furukawa-Hibi [et al.] // Behav. Brain Res. – 2011. – Vol. 220, № 2. – P. 271-280.
33. 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 / N. Bashun [et al.] // German Science Herald. – 2017. – № 1. – P. 13-18.

### References

1. De Wied D. The neuropeptide concept. *Progr. Brain Res.* 1987;72:93-108.
2. Morozov VG, Havinson VH. Peptidnye bioreguljatory (25-letnij opyt jeksperimentalnogo i klinicheskogo izuchenija) [Peptide bioregulators (25-year experience of experimental and clinical study)]. Sankt-Peterbug; 1998, 310 p. (Russian).
3. Gomazkov OA. Neuropeptidy – universalnye reguljatory. Pochemu? (Jesse v postulatah, pojasnenijah, illjustracijah). *Priroda.* 1999;4:3-13. (Russian).
4. Havinson VH, Kvetnoj IM, Ashmarin IP. Peptidergicheskaja reguljacija gomeostaza [Peptidergic regulation of homeostasis]. *Uspehi sovremennoj biologii.* 2002;122(2):190-203. (Russian).
5. Alperovich DV, Lysenko DV, Macionis AJe, Mendzherickij AM. Rol neuropeptidov v mehanizmah adaptacii k jekstremalnym sostojanijam [Role of neuropeptides in mechanisms of adaptation to extremal states]. Rostov-na-Donu: Izd-vo RGPU; 1999. 296 p. (Russian).
6. Grondin R, Zhang Z, Yi A, Cass WA, Maswod N, Andersen AH, Elaberry DD, Klein MC, Gerhardt GA, Gash DM. Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys. *Brain.* 2002;125(10):2191-2201.
7. Shabanov PD. Farmakologija peptidnyh preparatov [Pharmacology of peptide medicines]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal* [Medical academician journal]. 2008;8(4):3-24. (Russian).
8. Shabanov PD. Psihofarmakologicheskij profil nootropodobnyh peptidov [Psychopharmacological profile of nootrope liked peptides]. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija* [Psychopharmacology and biological narcology]. 2009;9(1-2):2517-2523.
9. Shataeva LK, Havinson VH, Peptidnaja LK. Peptidnaja samoreguljacija zhivyh sistem; (fakty i gipotezy) [Peptidic selfregulation of living systems (facts and hypotheses)].

- Sankt-Peterburg: Nauka; 2003. 22 p. (Russian).
10. Ashmarin IP, Koroleva SV. Zakonomernosti vzaimodejstviya i funkcionalnyj kontinuum neuropeptidov (na puti k edinoj koncepcii) [Regularities of interaction and functional continuum of neuropeptides (on the way to a single concept)]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* [Herald of Russian Academy of medical science]. 2002;6:40-48. (Russian).
  11. Guan J, Waldvogel HJ, Faull RL, Gluckman PD, Williams CE. The effects if the N-terminal tripeptide of insuline-like growth factor-1, glycine-proline-glutamate in different regions following hypoxic-ischemic brain injury in adult rats. *Neurosciences*. 1999;89(3):649-659.
  12. La Crosse AL, Olive MF. Neuropeptide systems and schizophrenia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2013;12(5):619-632.
  13. Eroshenko TM, Titov SA, Lukjanova LL. Kaskadnye jeffekty reguljatornyh peptidov [Cascade effects of regulatory peptides]. Moskva: VINITI; 1991. 204 p. (Russian).
  14. Ashmarin IP, Lelekova TV, Sanzhieva LC. Ob jeffektivnosti ultramalyh doz i koncentracij biologicheski aktivnyh soedinenij [On the effectiveness of ultra-low doses and concentrations of biologically active compounds]. *Izvestija Rossijskoj akademii nauk. Serija biologija*. 1992;4:531-536. (Russian).
  15. Petrov SL, Jepshtejn OI. Sverhmalnye dozy delta-son inducirujushhego peptida [Ultralow doses of delta sleep inducing peptide]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin eksperimentalnoj biologii i mediciny]. 2003;Suppl.:114-118. (Russian).
  16. Gozes I, Giladi E, Pinhasov A, Bardea A, Brenneman DE. Activity-dependent neurotrophic factor: intranasal administration of femtomolar acting peptides improves performance in a water-maze. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2000;293:1091-1098.
  17. Privalova AM, Gulyaeva NV, Bukreeva TV. Intranasal Administration: a Prospective Drug Delivery Route to the Brain. *Neurochemical Journal*. 2012;6(2):77-88.
  18. Nakatani M, Shinohara Y, Takii M, Mori H, Asai N, Nishimura S, Furukawa-Hibi Y, Miyamoto Y, Nitta A. Periocular injection of in situ hydrogels containing Leu-Ile, an inducer for neurotrophic factors, promotes retinal ganglion cell survival after optic nerve injury. *Exp. Eye Res*. 2011;93(6):873-879.
  19. Alkam T, Nitta A, Furukawa-Hibi Y, Niwa M, Mizoguchi H, Yamada K, Nabeshima T. 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;210(2):184-190.
  20. Brenneman DE, Spong CY, Hauser JM, Abebe D, Pinhasov A, Golian T, Gozes I. Protective peptides that are orally active and mechanistically nonchiral. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004;309(3):1190-1197.
  21. Gurchin FA, Gurchin AF, Koroleva NJu, Gavrilenkova LP. Ispolzovanie preparata «Deltaran» u bolnyh jepilepsiej [Use of medicine Deltaran in patients with epilepsy]. In: *Nejroimmunologija (issledovanija, klinika, lechenie)*. Sankt-Peterbug; 2002. p. 75-77. (Russian).
  22. Bashun NZ, Doroshenko EM, Raduta EF, Balash ZI, Kanunnikova NP, Gurinovich VP, Moiseenok AG. 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. *Neurochemical J*. 2013;7(1):39-44.
  23. Kaplan AJa, Koshelev VB, Nezavibatko VN, Ashmarin IP. Neuropeptid SEMAKS vyzvyvaet uvelichenie rezistentnosti k gipoksii [Neuropeptide SEMAX causes an increase in resistance to hypoxia]. *Fiziologija cheloveka*. 1992;18(5):104-110. (Russian).
  24. Ashmarin IP, Nezavibatko VN, Mjasoedov NF, Kamenskij AA, Grivennikov IA, Ponomareva-Stepnaja MA, Andreeva LA, Kaplan AJa, Koshelev VB, Rjasina TV. Nootropnyj analog adrenokortikotropina 4-10 – Semaks (15-letnij opyt razrabotki i izuchenija) [Nootropic analogue of adrenocorticotropine 4-10 Semax (15-year experience of development and study)]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatelnosti*. 1997;47(2):419-425. (Russian).
  25. Djakonov MM. Korteksin – preparat HHI veka. Lechenie i profilaktika zabojevanij golovnog mozga [Cortexin is the medicine of XXI century. Treatment and prevention of brain diseases]. *Aqua Vitae*. 2001;3:22-23. (Russian).
  26. Ryzhak GA, Malinin VV, Platonova TN, Ryzhak GA. Korteksin i reguljacija funkcij golovnog mozga. Sankt-Peterburg: IKF «Foliant»; 2001. 160 p. (Russian).
  27. Ryzhak GA, Malinin VV, Platonova TN, Ryzhak GA. Primenenie korteksina pri lechenii zabojevanij centralnoj nervnoj sistemy [Using of cortexin for treatment of central nervous system diseases]. Sankt-Peterburg; 2003. 64 p. (Russian).
  28. Chukanova EI. Patogeneticheskie i klinicheskie momenty primenenija cerebrolizina [Pathogenetic and clinical moments of cerebrolisine using]. *Trudnyj pacient*. 2009;7(6-7):3-7. (Russian).
  29. Gavrilova SI, Fedorova JaB, Kolyhanov IV, Odinak MM, Emelin AJu, Kashin AV, Seleznev ND, Kaln JaB, Roshhina IF. Terapevticheskij potencial cerebrolizina v preventivnoj terapii bolezni Alcejmiera. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii* [Journal of neurology and psychiatry]. 2008;108(8):24-28. (Russian).
  30. Nitta A, Nishioka H, Fukumitsu H, Furukawa Y, Sugiura H, Shen L, Furukawa S. Hydrophobic dipeptide leu-ileu protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis. *J. Neurosci. Res*. 2004;78(2):250-258.
  31. Niwa M, Nitta A, Shen L, Noda Y, Nabeshima T. Involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor in inhibitory effects of a hydrophobic dipeptide Leu-Ile on morphine-induced sensitization and rewarding effects. *Behav. Brain Res*. 2007;179(1):167-171.
  32. Furukawa-Hibi Y, Nitta A, Ikeda T, Morishita K, Liu W, Ibi D, Alkam T, Nabeshima T, Yamada K. The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF. *Behav. Brain Res*. 2011;220(2):271-280.
  33. Bashun N, Kanunnikova N, Semenovich D, Raduta EF, Lis R. 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 Science Herald*. 2017;1:13-18.

## NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF NEUROPEPTIDES

Kanunnikova N. P.

Educational Institution «Yanka Kupala State University of Grodno», Grodno, Belarus  
 Republican Scientific Research Unitary Enterprise «Institute of Biochemistry of Biologically Active  
 Compounds of National Academy of Sciences of Belarus», Grodno, Belarus

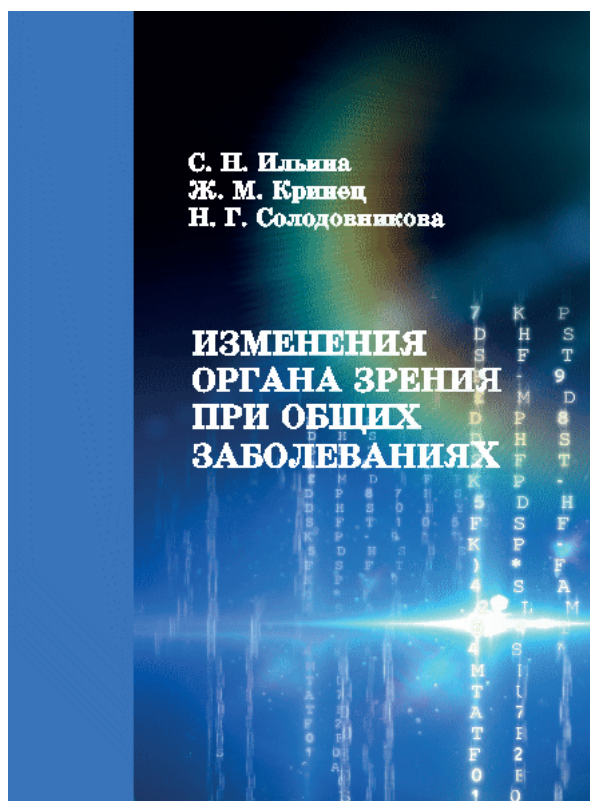
*The main mechanisms of action of neuropeptides are regulation of energy metabolism and redox-balance of brain tissue, neurotrophic effects and modulation of activity of endogenous growth factors, interaction with systems of neuropeptides and neurotransmitters. The main spectrum of their pharmacological activity is neuroprotection during various types of neurodegeneration, increasing the ability to learn and memorize, increasing the stress-resistance of the organism. Neuropeptides are highly effective in the intranasal route of administration. The review considers the neuroprotective properties of Semax, insulin-like growth factor-1, cortixin, deltaran, cerebrolysin, dipeptides of leucyl-isoleucine and glycyl-proline.*

**Keywords:** neuropeptides, neurodegeneration, neuroprotection

Поступила: 10.07.2017

Отрецензирована: 12.09.2017

## НОВЫЕ ИЗДАНИЯ

**Ильина, Светлана Николаевна.**

Изменения органа зрения при общих заболеваниях : пособие для студентов лечебного факультета (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело"), факультета иностранных учащихся (русский язык обучения) (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело"), педиатрического факультета (специальность 1-79 01 02 "Педиатрия") / С. Н. Ильина, Ж. М. Кринец, Н. Г. Солодовникова ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра глазных болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 185 с. : цв. ил. – ISBN 978-985-558-819-2.

*В пособии представлены современные сведения об основных заболеваниях внутренних органов, эндокринных расстройствах и глазных симптомах при данных заболеваниях и при заболеваниях нервной системы.*

*Освещен вопрос о роли глазных симптомов в диагностике указанных заболеваний и оценке тяжести основного процесса. Особое внимание уделено некоторым системным заболеваниям (атеросклероз, гипертоническая болезнь и др.). Из эндокринных заболеваний наиболее подробно освещены сахарный диабет, гипоталамо-гипофизарные заболевания. Особое внимание уделено опухолям головного мозга.*

*Данное пособие предназначено для студентов лечебного и педиатрического факультетов.*