

Главный редактор

П. Д. Шабанов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия

Н. С. Сапронов, з. д. н. РФ, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург), заместитель главного редактора
И. В. Зарубина, д. б. н., профессор (Санкт-Петербург), ответственный секретарь
Г. И. Ковалев, д. м. н., профессор (Москва)
А. А. Лебедев, д. б. н., профессор (Санкт-Петербург)
Н. А. Лосев, з. д. н. РФ, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург)
В. Е. Новиков, д. м. н., профессор (Смоленск)
С. Н. Прошин, д. м. н. (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

А. Т. Бурбелло, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург)
Е. А. Вальдман, д. м. н., профессор (Москва)
А. И. Венгеровский, д. м. н., профессор (Томск)
И. П. Дуданов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Петрозаводск)
А. В. Евсеев, д. м. н., профессор (Смоленск)
А. В. Кропотов, д. м. н., профессор (Владивосток)
В. И. Мамчур, д. м. н., профессор (Днепропетровск, Украина)
И. Б. Михайлов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург)
Ч. Немерофф, профессор (Нью-Йорк, США)
М. В. Покровский, д. м. н., профессор (Белгород)
К. С. Раевский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва)
Т. Н. Саватеева-Любимова, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург)
В. Н. Сыров, д. м. н., профессор (Ташкент, Узбекистан)
В. Султанов, профессор (Мельбурн, Австралия)
С. Ю. Штрыголь, д. м. н., профессор (Харьков, Украина)
Янг Баофенг, профессор (Харбин, Китай)
В. В. Яснецов, д. м. н., профессор (Москва)
А. Н. Жарковский, профессор (Тарту, Эстония)

EDITOR-IN-CHIEF

P. D. Shabanov, professor, St Petersburg, Russia

EDITORIAL BOARD

N. S. Saprolov (Deputy Editors-in-Chief),
Russia
I. V. Zarubina, Russia
G. I. Kovalev, Russia
A. A. Lebedev, Russia
N. A. Losev, Russia
B. E. Novikov, Russia
S. N. Proshin, Russia

EDITORIAL COUNCIL

A. T. Burbello, Russia
E. A. Valdman, Russia
A. I. Vengerovskiy, Russia
I. P. Dudanov, Russia
A. V. Evseev, Russia
A. V. Kropotov, Russia
V. I. Mamchur, Ukraine
I. B. Mikhailov, Russia
Charles Nemeroff, USA
M. V. Pokrovskiy, Russia
K. S. Raevskiy, Russia
T. N. Savateeva-Lyubimova, Russia
V. N. Sirov, Uzbekistan
Vagif Sultanolov, Australia
S. Yu. Shtrigol, Ukraine
Yang Baofeng, China
V. V. Yasnetsov, Russia
A. N. Zharkovskiy, Estonia

ОБЗОРЫ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ REVIEWS ON CLINICAL PHARMACOLOGY AND DRUG THERAPY

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 2003 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 1683-4100

Key title: *Obzory po kliniceskoj farmacologii i lekarstvennoj terapii*
Abbreviated key title: *Obz. klin. farmacol. lek. ter.*

Рекомендован ВАК для публикаций научных работ, отражающих основное содержание докторских и кандидатских диссертаций

Журнал выпускается при поддержке Санкт-Петербургского научного общества фармакологов и Санкт-Петербургского научного общества

физиологов, биохимиков, фармакологов им. И. М. Сеченова

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (ген. директор)

Ведущий редактор: Родина А. В.

Оригинал-макет: Черненко М. Л.

Корректор: Дич Т. А.

Верстка: Еленин В. А.

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., лит. А, пом. 1 Н;
тел.: (812) 648-83-60; e-mail: nl@n-l.ru
<http://journals.eco-vector.com>

Электронная версия журнала:

www.elibrary.ru,

<http://journals.eco-vector.com/index.php/RCF>

Журнал зарегистрирован

Государственным комитетом

РФ по печати ПИ № 77-65565

от 04 мая 2016 г.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» обязательна.

Распространяется по подписке: индекс издания по каталогу агентства «Роспечать» 15 386. Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор». Отпечатано ООО «Альгиз». 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Усл. печ. л. 9,4. Формат 60x90 1/8. Тираж 300 экз. Заказ 80. Подписано в печать 20.12.2016. Цена свободная. © ООО «Эко-Вектор»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В. И. Тиханов</i> Влияние холинотропных средств на изменение содержания триплетной формы кислорода ткани печени и способности гомогената печени продуцировать активные формы кислорода при охлаждении у крыс	3
<i>А.Е. Кательникова, К.Л. Крышень, В.Г. Макаров, В.В. Воробьева, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков</i> Поиск новых противовоспалительных средств на основе комплекса гликозилированных пептидов, выделенных из морских ежей вида <i>Strongylocentrotus droebachiensis</i>	9
<i>Р.Д. Дейко, С.Ю. Штрыголь, А.А. Колобов, А.С. Симбирцев</i> Циклопролилаланин: нейропротекторные и антиоксидантные свойства в модели острого нарушения мозгового кровообращения у крыс	16
<i>А.А. Лебедев, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков, Н.Д. Якушина, П.Д. Шабанов</i> Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобические состояния у крыс, выращенных в социальной изоляции	24
<i>С.Г. Цикунов, А.Г. Пшеничная, Н.Н. Клюева, Т.В. Виноградова, А.Д. Денисенко</i> Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс	32
<i>О.А. Зейналов, С.П. Комбарова, Д.В. Багров, М.А. Петросян, Г.Х. Толибова, А.В. Феофанов, К.В. Шайтан</i> О влиянии наночастиц серебра на физиологию живых организмов	42

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>С.Г. Белокоскова, С.Г. Цикунов</i> Активация V2-рецепторов вазопрессина индуцирует восстановление двигательной функции у больных с инсультами, болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза	52
---	----

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

<i>О.Н. Забродин</i> К норadrenergическому компоненту механизмов стресс-лимитирующего и заживляющего эффектов даларгина	61
<i>Ю.И. Лучаков, А.И. Ветош, П.Д. Шабанов</i> Температура животных и повышенное давление азотно-кислородной смеси	67

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

Правила для авторов	71
---------------------	----

ORIGINAL STUDIES

<i>V.I. Tikchanov</i> Effect of cholinotropic agents to change the content of oxygen triplet forms of liver tissue and the ability of the liver homogenate to produce active oxygen in rat cooling	3
<i>A.E. Katelnikova, K.L. Kryshen, V.G. Makarov, V.V. Vorobieva, O.N. Pozharitskaya, A.N. Shikov</i> Search for the new anti-inflammatory agents based on glycosylated polypeptide complex extracted from sea urchins <i>Strongylocentrotus droebachiensis</i>	9
<i>R.D. Deiko, S.Yu. Shtrygol', A.A. Kolobov, A.S. Simbirtsev</i> Cyclo-prolylalanine: the neuroprotective and antioxidative properties on the model of acute cerebral disease in rats	16
<i>A.A. Lebedev, A.G. Pshenichnaya, E.R. Bychkov, N.D. Yakushina, P.D. Shabanov</i> Astressin, an antagonist of CRF receptors, reduces anxiety and fobial states in rats reared in social isolation conditions	24
<i>S.G. Tsikunov, A.G. Pshenichnaya, N.N. Klyueva, T.V. Vinogradova, A.D. Denisenko</i> Vital stress causes long-lasting behavioral disorders and lipid metabolism deviations in female rats	32
<i>O.A. Zeinalov, S.P. Kombarova, D.V. Bagrov, M.A. Petrosyan, G.H. Tolibova, A.V. Feofanov, K.V. Shaitan</i> About the influence of silver nanoparticles on living organisms physiology	42

CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>S.G. Belokoskova, S.G. Tsikunov</i> Activation of V2 vasopressin receptors induces recovery of motor function in patients with stroke, Parkinson's disease and parkinsonism of different nature	52
---	----

LETTERS TO THE EDITOR

<i>O.N. Zabrodin</i> To the noradrenergic component of the mechanisms of stress-limiting and healing effects of dalargin	61
<i>Yu.I. Luchakov, A.I. Vyotosh, P.D. Shabanov</i> Temperature of animals and enhanced pressure of nitrogen-oxygen mixture	67

YOUR QUESTIONS

Rules for authors	71
-------------------	----

Адрес редакции: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., лит. А, пом. 1 Н, редколлегия журнала «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии», тел: (812) 648-83-60, E-mail: nl@n-l.ru.

ЦИКЛОПРОЛИЛАЛАНИН: НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА В МОДЕЛИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

УДК: 615.357:616.831 – 005.4:577.112.6

DOI: 10.17816/RCF14416-23

© Р.Д. Дейко¹, С.Ю. Штрыголь¹, А.А. Колобов², А.С. Симбирцев²¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина;²ФГУП «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 07.10.2016

Принята к печати 02.12.2016

Ключевые слова:

церебральная ишемия; нейропротекция; олигопептиды; эксперимент.

Резюме

В модели острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК, необратимая билатеральная каротидная окклюзия) у крыс исследованы нейропротекторные и антиоксидантные свойства нового нейроактивного пептида — циклопролилаланина (DKP-9). При интраназальном введении в терапевтическом режиме в дозах 0,02 или 0,1 мг/кг исследуемый дипептид повышает выживаемость крыс с ОНМК до 40 или 70 % соответственно. При увеличении дозы до 1 мг/кг его защитный эффект полностью исчезает. DKP-9 эффективно устраняет неврологический и когнитивный дефицит живот-

ных в остром периоде ОНМК, превосходя по активности препарат сравнения семакс, вводимый интраназально в дозе 0,1 мг/кг в аналогичном режиме. В тесте открытого поля установлены седативные свойства DKP-9, а также способность снижать эмоциональные реакции на стресс животных с церебральной ишемией. Антиоксидантные свойства DKP-9 проявляются повышением уровня восстановленного глутатиона, нормализацией активности каталазы, снижением количества продуктов перекисного окисления липидов и повышением интенсивности энергетического обмена в мозге крыс с ОНМК. Предполагается влияние нового пептида DKP-9 на процессы ишемического каскада, вследствие чего перспективным является дальнейшее изучение его механизма действия.

CYCLO-PROLYLALANINE: THE NEUROPROTECTIVE AND ANTIOXIDATIVE PROPERTIES ON THE MODEL OF ACUTE CEREBRAL DISEASE IN RATS

© R.D. Deiko¹, S.Yu. Shtrygol' ¹, A.A. Kolobov², A.S. Simbirtsev²¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine;²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016; 14(4):16-23

Received: 07.10.2016

Accepted: 02.12.2016

◆ **Keywords:** cerebral ischemia; neuroprotection; oligopeptides; experiment.

◆ **Abstract.** The neuroprotective and antioxidative properties of the new neuroactive peptide cyclo-prolylalanine (DKP-9) were studied on the model of acute cerebral disease (ACD, irreversible bilateral carotid occlusion) in rats. Under the conditions of intranasal administration in the therapeutic mode at the doses 0.02 mg/kg or 0.1 mg/kg peptide DKP-9 has increased rats' survival rate to 40% or 70% respectively. Increase of the DKP-9 dose to 1 mg/kg reduced the protective effect of it. Peptide DKP-9 has effective decreased the

neurological and cognitive deficits in acute period of ACD (4 days) exceeding the reference drug semax (0.1 mg/kg, intranasally in same treatment mode). Under the conditions of open-field test the sedative properties of DKP-9 and also the ability of it to reduce rats' stress-induced anxious reactions were established. Antioxidative properties of DKP-9 are followed by increase of the reduced glutathione level, normalize of the catalase activity, decrease of the level of lipid peroxidation products as well as increase of the brain neurons' energy metabolism. The further investigation of mechanism of cyclo-prolylalanine (DKP-9) action on the pathogenic links of ischemic cascade is perspective.

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) широко распространены в популяции и вносят весомый вклад в общую смертность и инвалидизацию населения. Такие заболевания характеризуются не только быстрой гибелью нейронов путем некроза, но и вторичными повреждениями ткани, ассоциирующимися, в частности, с генерацией активных форм кислорода (АФК) и нарастающей неспособностью антиоксидантной системы (АОС) в предупреждении отсроченной клеточной смерти. Способность влиять на АОС мозга лежит в основе защитных свойств многих нейропротекторных средств, предложенных для лечения ОНМК, болезни Альцгеймера, паркинсонизма, черепно-мозговых травм и эпилепсии [1–3]. Однако в клинических испытаниях большинство из них демонстрируют низкую терапевтическую эффективность либо наличие выраженных побочных реакций. Является актуальным поиск более эффективных и безопасных нейропротекторов.

Относительно новым классом фармакологических агентов, проявляющих политропный механизм защиты нервной ткани от повреждения, являются пептидергические средства. Они представлены рядом нейрорегуляторных пептидов и созданных на их основе лекарственных препаратов. Несмотря на широкий диапазон терапевтического использования (в качестве ноотропных, анксиолитических, геропротекторных, антиоксидантных и нейролептических средств), интегральным свойством их фармакодинамики является способность защищать нейроны от повреждающих факторов (нейропротекторный эффект) [4–6].

В результате целенаправленного поиска новых пептидергических нейропротекторов становится известной высокая фармакологическая активность многих олигопептидов эндо- и экзогенного происхождения [7, 8]. На протяжении последних десятилетий все большее внимание привлекают короткоцепочечные пролинсодержащие пептиды, проявляющие в эксперименте выраженные нейропротекторные свойства [9, 10].

Одним из таких пептидов является циклический пролилаланин (сусло(Pro-Ala), лабораторный шифр DKP-9), синтезированный в НИИ особо чистых биопрепаратов. Дипептид DKP-9 проявляет выраженные мнемотропные (в тесте условной реакции пассивного избегания), а также антигипоксические свойства на модели нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией [11]. В связи с этим целью исследования явилось выяснение нейропротекторных свойств циклического дипептида DKP-9 на модели ОНМК у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 82 белых рандомизированных половозрелых крысах-самцах массой

185–230 г. ОНМК воспроизводили методом билатеральной каротидной окклюзии (БКО) [12]. Крыс с церебральной ишемией наблюдали на протяжении 4 суток, регистрировали выживаемость и НД по шкале McGraw Stroke Index в модификации И.В. Ганнушкиной [13]. На 3-и сутки у животных определяли степень когнитивного дефицита (КД) в тесте экстраполяционного извлечения (ЭИ), а также локомоторную и ориентировочно-исследовательскую активность в открытом поле (ОП) [12, 14]. Через 72 ч животных декапитировали под наркозом, головной мозг (ГМ) извлекали. В гомогенате, полученном из больших полушарий ГМ, определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ, содержание малонового диальдегида по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты) [15]), АОС (содержание восстановленного глутатиона и активность каталазы [16, 17]) и энергетического обмена по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [18].

Исследуемый пептид вводили в виде водного раствора интраназально (и/н) в дозах 0,02, 0,1 или 1 мг/кг, впервые — через 10 мин после моделирования БКО, дальше на протяжении 4 суток — 1 раз в день. Препарат сравнения семакс (гептапептидный гомолог АКТГ4-7 с выраженной нейропротекторной активностью) вводили и/н в дозе 0,1 мг/кг в аналогичном режиме. Используемые дозы исследуемого дипептида проявляют выраженные антигипоксические свойства [11].

Животных рандомизировали на группы: модельная патология (МП, $n = 31$), псевдооперированные (ПО, $n = 5$), группа DKP-9 (0,02 мг/кг, $n = 15$), группа DKP-9 (0,1 мг/кг, $n = 10$), группа DKP-9 (1 мг/кг, $n = 10$), группа семакса (0,1 мг/кг, $n = 15$).

Исследование проводили в соответствии с положениями директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС По охране животных, используемых в научных целях (2010).

Результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 8.0. Использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в случае нормального распределения выборочных данных или U-критерий Манна – Уитни в случае его отсутствия. При учете результатов в альтернативной форме использовали угловое преобразование Фишера ϕ . Межгрупповые отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние исследуемых препаратов на выживаемость крыс с моделью ОНМК приведено в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что выживаемость животных с модельной патологией составила 35,5 % через 24 ч после воспроизведения ОНМК, а концу 4-х суток снизилась до 22,6 % ($p < 0,05$ с группой ПО). Препарат сравнения семакс в этих условиях оказывал статистически значимый защитный эффект,

■ Таблица 1. Влияние дипептида ДКР-9 и препарата сравнения семакса на выживаемость крыс с моделью острого нарушения мозгового кровообращения

Группа	Доза, n	Период наблюдения			
		24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
ПО	– n = 5	100 %	100 %	100 %	100 %
МП	– n = 31	11/31 35,5 %*	9/31 29 %*	8/31 25,8 %*	7/31 22,6 %*
Семакс	0,02 мг/кг n = 15	11/15 73,3 %*^	9/15 60 %*^	9/15 60 %*^	9/15 60 %*^
ДКР-9	0,02 мг/кг n = 15	6/15 40 %*\$	6/15 40 %*	6/15 40 %*	6/15 40 %*
	0,1 мг/кг n = 10	8/10 80 %*^	7/10 70 %*^	7/10 70 %*^	7/10 70 %*^
	1 мг/кг n = 6	0/6 0 %*^\$	0/6 0 %*^\$	0/6 0 %*^\$	0/6 0 %*^\$

Примечание. ПО — группа псевдооперированных животных, МП — группа модельной патологии. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * — с группой ПО, ^ — с группой МП, \$ — с группой семакса

повышая этот показатель до 60 % к концу 4-х суток ($p < 0,05$ с группой МП). Активность исследуемого дипептида ДКР-9 продемонстрировала дозозависимость. В наименьшей из исследованных доз (0,02 мг/кг) он умеренно, но статистически значимо по сравнению с группой МП повышал выживаемость животных с церебральной ишемией до 40 % ($p < 0,05$). При этом не наблюдалось значимых различий эффекта исследуемого дипептида с активностью семакса в дозе, превосходящей аналогичную ДКР-9 в 5 раз ($p > 0,05$). В наибольшей дозе (1 мг/кг) защитный эффект дипептида ДКР-9 полностью исчезал — выживаемость животных уже в первые сутки постокклюзионного периода равнялась нулю. В дозе 0,1 мг/кг исследуемый фармакологический препарат проявлял максимальную нейропротекторную активность, повышая выживаемость крыс с церебральной ишемией до 70 % ($p < 0,05$ с груп-

пой МП). Таким образом, необходимо отметить обратную U-образную зависимость нейропротекторного эффекта циклического дипептида ДКР-9 от дозы с максимумом активности, приходящимся на 0,1 мг/кг. Подобная зависимость характерна для большинства пептидергических средств и свидетельствует об их рецепторном механизме действия [19–21]. О последнем свидетельствует также то, что антиишемическое действие дипептида ДКР-9 диссоциирует с его выраженными антигипоксическими свойствами, проявляющимися как в дозе 0,1 мг/кг, так и в более высоких дозах — 1 мг/кг и 10 мг/кг [11].

НД животных с модельным ОНМК, получавших дипептид ДКР-9, характеризовался постепенным, но статистически значимым по сравнению с группой МП уменьшением в течение 4 суток постокклюзионного периода (рис. 1).

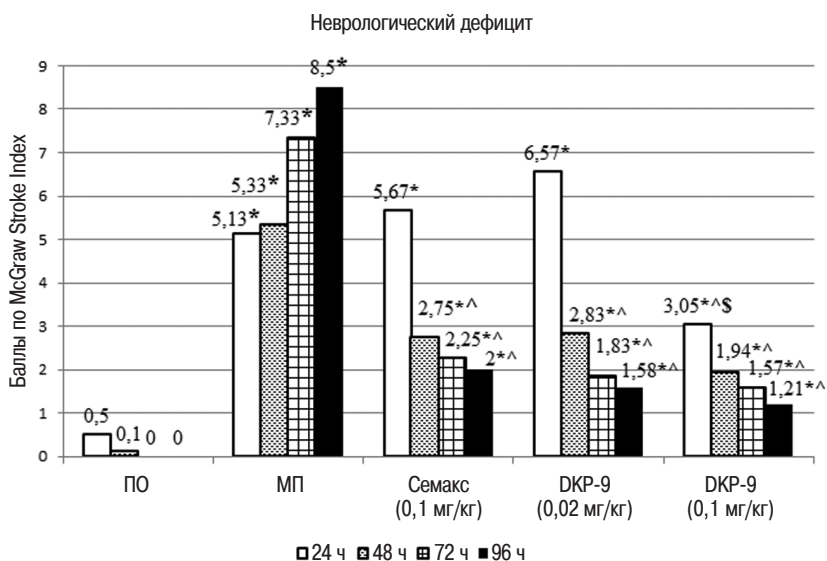


Рис. 1. Влияние исследуемого дипептида ДКР-9 и препарата сравнения семакса на неврологический дефицит крыс с моделью острого нарушения мозгового кровообращения: ПО — группа псевдооперированных крыс, МП — группа модельной патологии. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * — с группой ПО, ^ — с группой МП, \$ — с группой семакса

Начиная с первых суток исследуемый фармакологический препарат в дозе 0,1 мг/кг значительно редуцировал неврологическую симптоматику, превосходя активность семакса ($p < 0,05$). Выжившие после БКО крысы, получавшие дипептид ДКР-9 как в дозе 0,02 мг/кг, так и в дозе 0,1 мг/кг, на протяжении всего периода наблюдения характеризовались гораздо более низким НД (в 1,8–7 раз, $p < 0,05$) по сравнению с животными группы МП, где этот показатель с течением времени возрастал.

По результатам теста ЭИ установлено, что дипептид ДКР-9 эффективно устраняет КД, возникающий у крыс с БКО (табл. 2).

КД животных с БКО без лечения (группа МП) характеризовался статистически значимым повышением времени подныривания под край цилиндра установки ЭИ (выполнение экстраполяционного задания) на 192,3 %, а также снижением количества животных в группе, справившихся с этим заданием на протяжении 3 минут до 25 % ($p < 0,05$ с группой ПО).

Семакс в дозе 0,1 мг/кг существенно снижал время высвобождения животных из цилиндра (на 38,6 % по сравнению с группой МП, $p < 0,05$), а также повышал количество выполнивших это задание до 55,6 %. Это позволяет заключить, что препарат сравнения продемонстрировал свойственную ему ноотропную активность, улучшая рассудочную деятельность животных, заключающуюся в построении оптимальной модели поведения во впервые возникшей стрессогенной ситуации. Как и семакс, дипептид ДКР-9 существенно снижал время высвобождения из цилиндра и повышал количество животных, справившихся с задачей. Однако такая активность ДКР-9 оказалась более выраженной, чем у препарата сравнения. В дозе 0,02 мг/кг ДКР-9 снижает время высвобождения на 54,5 % и повышает количество поднырнувших животных на протяжении 3 минут до 66,7 %. С увеличением дозы до 0,1 мг/кг возрастает и его положительное влияние на КД крыс с ОНМК. В этой дозе ДКР-9 статистически значимо по сравнению с группой МП ($p < 0,05$) снижает время подныривания на 63,4 % и повышает количество поднырнувших до 85,7 %, превосходя по активности семакс. Статистически значимые различия с животными группы ПО при этом отсутствовали ($p > 0,05$). Таким образом, в дозе 0,1 мг/кг дипептид ДКР-9 полностью редуцирует проявления КД у крыс с модельным ОНМК, что может являться как следствием его защитного эффекта при ишемии мозга, так и непосредственными ноотропными свойствами, выявленными ранее на модели скополаминовой амнезии [11].

По результатам теста ОП (табл. 3) установлено, что крысы группы МП характеризуются выраженным снижением двигательной активности (на 47,7 %, $p < 0,05$ с группой ПО), ориентировочно-исследовательской активности (на 49,8 %, $p < 0,05$ с группой ПО) и повышением эмоциональной реактивности в 1,1 раза. В целом полученные показатели соответ-

■ Таблица 2. Влияние дипептида ДКР-9 и препарата сравнения семакса на показатели крыс с моделью острого нарушения мозгового кровообращения в тесте экстраполяционного извлечения

Группа, n	Показатели	
	латентное время решения задания экстраполирования (высвобождения), с	количество животных в группе, выполнивших задание
ПО ($n = 5$)	56,83 ± 28,0	5/5 100 %
МП ($n = 8$)	166,1 ± 22,4* (+ 192,3)	2/8* 25 %
Семакс (0,1 мг/кг, $n = 9$)	102,4 ± 42,3 (+ 80,2) [– 38,6]	5/9* 55,6 %
ДКР-9 (0,02 мг/кг, $n = 6$)	87,8 ± 30,9 (+ 54,5) [– 54,5]	4/6* 66,7 %
ДКР-9 (0,1 мг/кг, $n = 7$)	60,86 ± 21,8^ (+ 7,0) [– 63,4]	6/7^ 85,7 %

Примечание. ПО — группа псевдооперированных животных, МП — группа модельной патологии. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * — с группой ПО, ^ — с группой МП, в круглых скобках — % изменения показателя относительно группы ПО, в квадратных — относительно группы МП

ствуют клинической картине течения модельной патологии у животных [22]. На фоне семакса локомоторная и ориентировочно-исследовательская активность животных проявляют тенденцию к повышению на 39 и 50 % соответственно, а уровень эмоциональных реакций уменьшается статистически значимо на 72,8 % ($p < 0,05$ с группой МП). Несмотря на положительную динамику НД и КД, наблюдаемую у крыс в группах ДКР-9, его влияние на показатели животных в ОП имеет явно депримирующий характер. В дозах 0,02 и 0,1 мг/кг он статистически значимо снижает двигательную активность крыс на 72 % ($p < 0,05$ с группой МП). В дозе 0,02 мг/кг дипептид ДКР-9 не оказывает влияния на ориентировочно-исследовательскую активность крыс с церебральной ишемией, а в дозе 0,1 мг/кг снижает ее статистически значимо на 25 % ($p < 0,05$ с группой МП). Отсутствие стимулирующего действия ДКР-9 в тесте ОП объясняется, вероятно, его седативными свойствами, характерными для многих нейропротекторных веществ (пуриnergическая нейропротекция диаденозина тетрафосфатом, гуанозинном; нейропротекторные свойства барбитурового наркоза у животных и т. д.). Также исследуемый фармакологический препарат в обеих дозах проявляет тенденцию к снижению эмоциональных реакций крыс с БКО на стресс на 21–22 % ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты фармакологических тестов свидетельствуют о защитном действии дипептида ДКР-9 при модельной церебральной ишемии у крыс. Оно заключается в повышении их выживаемости, снижении НД и КД, выраженном седативном действии в условиях эмоционального стресса, благоприятно сказывающемся на общесостоянии животных.

■ Таблица 3. Влияние дипептида ДКР-9 и препарата сравнения семакса на локомоторную, ориентировочно-исследовательскую активность, а также на эмоциональные реакции крыс с моделью острого нарушения мозгового кровообращения в тесте открытого поля

Показатели (за 3 мин)	ПО (n = 5)	Церебральная ишемия			
		МП (n = 8)	семакс 0,1 мг/ кг (n = 9)	ДКР-9 0,02 мг/кг (n = 6)	ДКР-9 0,1 мг/кг (n = 7)
Локомоторная активность (количество пересеченных квадратов)	26,2 ± 5,2	13,7 ± 4,1* (- 47,7 %)	18,5 ± 1,1* [+ 35,0 %]	3,83 ± 1,01** [- 72,0 %]	3,86 ± 2,23** [- 71,8 %]
Ориентировочно-исследовательская активность:					
• стойки	8,0 ± 2,7	3,71 ± 1,6 (- 53,6 %)	5,62 ± 1,9 [+ 51,5 %]	3,17 ± 0,95 [- 14,6 %]	1,86 ± 0,55* [- 49,9 %]
• отверстия	7,6 ± 1,9	4,12 ± 1,5 (- 45,8 %)	6,11 ± 2,2 [+ 48,3 %]	5,67 ± 1,92 [+ 37,6 %]	4,00 ± 0,95 [- 2,9 %]
• сумма	15,6 ± 3,8	7,83 ± 1,9* (- 49,8 %)	11,73 ± 2,5 [+ 49,8 %]	8,83 ± 2,54 [+ 12,8 %]	5,86 ± 1,22* [- 25,1 %]
Эмоциональные реакции и их вегетатив- ное сопровождение:					
• болюсы	0,6 ± 0,57	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,4	1,17 ± 0,98	0,57 ± 0,43
• урикации	0	0,34 ± 0,12	0 [^]	0,17 ± 0,17	0,71 ± 0,57
• груминг	0,8 ± 0,4	1,5 ± 0,6	0 [^]	1,00 ± 0,52	1,00 ± 0,58
• сумма	1,4 ± 0,96	2,96 ± 0,8 (+ 111,4 %)	0,8 ± 0,4 [^] [- 72,8 %]	2,33 ± 1,05 [- 21,3 %]	2,29 ± 0,89 [- 22,6 %]
Сумма всех видов активности	43,2 ± 9,2	24,49 ± 6,8 (- 43,3 %)	31,03 ± 3,1 [+ 26,7 %]	15,00 ± 3,59* [- 38,8 %]	12,43 ± 3,7* [- 49,2 %]

Примечание. ПО — группа псевдооперированных животных, МП — группа модельной патологии. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * — с группой ПО, [^] — с группой МП, в круглых скобках — % изменения показателя относительно группы ПО, в квадратных — относительно группы МП

Установлено также положительное влияние циклического дипептида ДКР-9 на АОС, показатели энергетического обмена и процессы ПОЛ у крыс с модельной патологией (табл. 4).

Как видно из табл. 4, количество ТБК-реактантов в ткани мозга крыс с БКО группы МП проявляет тенденцию к возрастанию на 25,1 %. В этих условиях у животных статистически значимо возрастает активность каталазы (на 41,6 %, $p < 0,05$ с группой ПО) и снижается содержание восстановленного глутатиона (в 3,7 раза, $p < 0,05$ с группой ПО). Полученные результаты говорят об интенсификации процессов антиоксидантной защиты клеток мозга (повышенная экспрессия каталазы вследствие усиленного образования АФК, истощение запасов восстановленного глутатиона) и увеличении патологической перекисидации мембранных липидов

(рост содержания вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида). Пониженная активность СДГ (в 2,8 раза, $p < 0,05$ с группой ПО) указывает на ослабление интенсивности энергетического обмена нейронов вследствие ишемии.

Циклический дипептид ДКР-9 эффективно устраняет нарушения работы АОС и клеточного дыхания, вызванные глобальной ишемией мозга. В дозе 0,02 мг/кг он полностью восстанавливает содержание глутатиона, а в большей дозе даже увеличивает его на 35,5 % по сравнению с группой ПО ($p < 0,05$). Активность каталазы также нормализуется под действием этого пептида, достигая значения животных группы ПО (статистически значимые различия отсутствуют). Количество ТБК-реактантов существенно снижается при использовании ДКР-9 как в дозе 0,02 мг/кг, так и 0,1 мг/кг: на 49,7 и 59,4 % соответственно ($p < 0,05$ с

■ Таблица 4. Влияние дипептида ДКР-9 и препарата сравнения семакса на уровень восстановленного глутатиона и ТБК-реактантов, а также на активность каталазы и сукцинатдегидрогеназы в головном мозге крыс с церебральной ишемией

Группа, доза, n	Показатели			
	глутатион-SH, мм/г белка	каталаза, мккатал/г белка	ТБК-реактанты, мкМ/г белка	сукцинат- дегидрогеназа, мкМ/г ткани
ПО, n = 5	2,73 ± 0,31	10,46 ± 0,78	62,22 ± 8,4	0,167 ± 0,014
МП, n = 8	0,73 ± 0,11*	14,81 ± 1,01*	77,84 ± 9,25	0,059 ± 0,019*
Семакс (100 мг/кг и/н), n = 9	4,07 ± 0,79 [^]	4,07 ± 0,79**	52,31 ± 3,5 [^]	0,182 ± 0,011 [^]
ДКР-9 (20 мг/кг и/н), n = 6	2,74 ± 0,12 [^]	10,62 ± 2,24\$	39,19 ± 6,72 [^]	0,219 ± 0,015**
ДКР-9 (100 мг/кг и/н), n = 7	3,70 ± 0,08**	8,52 ± 1,01 [^] \$	31,62 ± 3,87*\$	0,246 ± 0,011**\$

Примечание. ПО — группа псевдооперированных животных, МП — группа модельной патологии. Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): * — с группой ПО, [^] — с группой МП, \$ — с группой семакса

группой МП). На фоне DKP-9 возрастает активность СДГ (в 3,7–4,1 раза, $p < 0,05$ с группой МП), что свидетельствует о стимуляции энергетического обмена и утилизации глюкозы аэробным путем. При этом активность циклического дипептида DKP-9 превосходит таковую семакса по снижению ТБК-реактантов и увеличению активности СДГ ($p < 0,05$).

Анализ химической структуры циклопролилаланина указывает на отсутствие в его структуре функциональных групп, определяющих прямые антиоксидантные свойства (тиоловых, полиеновых и др.). Возникает закономерный вопрос о механизме его нейропротекторного действия, сопровождающегося нормализацией АОС нейронов и их энергетического метаболизма при ОНМК у крыс.

Известны нейропротекторные свойства у ряда пролин- и аланинсодержащих короткоцепочечных пептидов. В частности, в работе [23] показано наличие таковых у октапептида Asn-**Ala-Pro**-Val-Ser-Ile-Pro-Gln (NAP), в котором участок 2-3 аминокислотной цепи соответствует обратной последовательности дипептида DKP-9. Согласно цитированной работе октапептид NAP проявляет нейропротекторные свойства путем подавления апоптоза клеток пенумбры ишемической зоны поражения мозга. Предполагается его влияние на ряд патогенетических звеньев ишемического каскада, например, уменьшение токсичности N-метил-D-аспартата или продукции провоспалительных цитокинов. Из работы [24] известен другой пентапептид, гомологичный аминокислотным участкам 1-2 дипептиду DKP-9 — *cyclo(D-Pro-Ala-Lys-Arg)*, синтезированный на основе изгиба 4-й петли нейротрофического фактора мозга (BDNF₉₄₋₉₆). В экспериментах *in vitro* показана его способность повышать выживаемость чувствительных нейронов спинальных ганглиев, реализующаяся путем, отличным от нейропротекторного действия BDNF или фактора роста нервов (NGF). Ряд пролинсодержащих ди- и трипептидов, синтезированных на основе тиролиберина или продукта его метаболизма — циклогистидилпролина, демонстрирует в эксперименте выраженные нейропротекторные свойства, уменьшая некротическую и апоптотическую гибель нейронов на моделях глутамат- и митохондриальной индуцированной нейротоксичности, нейродегенерации, обусловленной бета-амилоидом или лишением ткани мозга трофических факторов [25]. Антиоксидантные свойства характерны также для гексапептида Trp-Tyr-**Pro-Ala-Ala-Pro** и являются следствием его влияния на соотношение про- и антиапоптотических генов Bax/Bcl-2 в сторону повышения экспрессии последних [26].

Вместе с тем циклический пролилаланин обнаружен в биологических средах человека и животных. Ему, как и циклопролилглицину, свойственна эндогенная ноотропная активность. Возможным источником *cyclo(Pro-Ala)* может являться васкулярно-эндотелиальный фактор роста (VEGF), N-концевой участок которого претерпевает биотрансформацию

с образованием *cyclo(Pro-Ala)* [27]. Таким образом, нейропротекторная активность исследуемого циклического пролилаланина (DKP-9) может обеспечиваться его эндогенными защитными свойствами, а также непосредственным участием в поддержании гомеостаза нервной ткани как в норме, так и при воздействии патологических факторов.

В заключение следует подчеркнуть, что выраженные нейропротекторные свойства и предполагаемый рецепторный механизм действия дипептида DKP-9 являются предпосылкой к его дальнейшему фармакологическому исследованию.

ВЫВОДЫ

1. Проведено фармакологическое исследование нейропротекторных свойств нового короткоцепочечного циклического пролинсодержащего дипептида DKP-9.

2. Установлена способность DKP-9 повышать выживаемость крыс с моделью церебральной ишемии в остром периоде заболевания. Такая активность пептида является дозозависимой и проявляется максимально в дозе 0,1 мг/кг (интраназально). В дозе 0,02 мг/кг DKP-9 проявляет слабовыраженные защитные свойства, а в дозе 1 мг/кг они отсутствуют.

3. В обеих исследованных дозах циклический пролилаланин эффективно устраняет неврологический и когнитивный дефицит у крыс, возникающий вследствие церебральной ишемии. У крыс с моделью билатеральной каротидной окклюзии дипептид DKP-9 проявляет выраженные седативные свойства.

4. Нейропротекторная активность DKP-9 характеризуется выраженными антиоксидантными свойствами. Он нормализует содержание восстановленного глутатиона и активность каталазы в ткани мозга крыс с моделью острого нарушения мозгового кровообращения, снижает количество продуктов перекисного окисления липидов и восстанавливает показатели клеточного дыхания.

5. По ряду показателей активность DKP-9 превосходит таковую препарата сравнения семакса: обеспечивает более высокую выживаемость животных с модельной патологией (в дозе 0,1 мг/кг) и более выраженное снижение когнитивного дефицита (как в дозе 0,02 мг/кг, так и в дозе 0,1 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Boll MC, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C. Medical management of parkinson's disease: focus on neuroprotection. *Current Neuropharmacology*. 2010;9:350-9. doi: 10.2174/157015911795596577.
2. Hartman AL. Neuroprotection in metabolism-based therapy. *Epilepsy Research*. 2012;100(3):286-94. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.016.

3. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, presence and future. *ISRN Neurology*. 2014;2014. doi: 10.1155/2014/515716.
4. Алексеева С.В., Коваленко Л.П., Таллерова А.В., и др. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств ноопепта и его влияние на уровень цитокинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — Т. 75. — № 9. — С. 25–27. [Alekseeva SV, Kovalenko LP, Tallerova AV, et al. An experimental study of the anti-inflammatory action of noopept and its effects on the level of cytokines. *Eksp Klin Farm*. 2012;75(9):25-7. (In Russ.)]
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74. — № 2. — С. 8–15. [Zarubina IV, Shabanov PD. Cortexin and Cortagen as correctors of functional and metabolic disorders in the brain under chronic ischemia conditions. *Eksp Klin Farm*. 2011;74(2):8-15. (In Russ.)]
6. Мокрушин А.А. Нейротропные эффекты гептапептида мистиксина на переживающих срезах мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74. — № 12. — С. 8–10. [Mokrushin AA. Neurotropic effects of heptapeptide mystixin studied on brain tissue sections. *Eksp Klin Farm*. 2011;74(12):8-10. (In Russ.)]
7. Яснецов В.В., Черторижский Е.А., Белый П.А., и др. Исследование нейропротекторных, противогипоксических и антиамнестических свойств новой смеси трипептидов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2015. — Т. 78. — № 1. — С. 3–8. [Iasnetsov VV, Chertorizhskii EA, Belyi PA, et al. Study of neuroprotective, antihypoxic and anti-amnesic effects of new mixture of tripeptides. *Eksp Klin Farm*. 2015;78(1):3-8. (In Russ.)]
8. Prasad C. Bioactive cyclic dipeptides. *Peptides*. 1995; 16(1):151-164. doi: 10.1016/0196-9781(94)00017-Z.
9. Гаврилова С.А., Ус К.С., Островская Р.У., Кошелев В.Б. Нейропротекторный эффект пролинсодержащего пептида ноопепта на модели мозгового инсульта, вызванного дистальной перевязкой средней мозговой артерии // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69. — № 4. — С. 16–18. [Gavrilova SA, Us KS, Ostrovskaya RU, Koshelev VB. An experimental study of the anti-inflammatory action of Noopept and its effects on the level of Cytokines. *Eksp Klin Farm*. 2006;69(4):16-8. (In Russ.)]
10. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Серединин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 65. — № 5. — С. 66–72. [Ostrovskaya RU, Gudasheva TA, Voronina TA, Seredenin SB. The novel nootropic and neuroprotector drug Noopept. *Eksp Klin Farm*. 2007;65(5):66-72. (In Russ.)]
11. Дейко Р.Д., Штриголь С.Ю., Колобов О.О., Бездітко Н.В. Нейропротекторні та ноотропні властивості нових циклічних дипептидів // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2015. — № 6. — № 46. — С. 19–27. [Deiko RD, Shtrygol' SYu, Kolobov OO, Bezditko NV. The neuroprotective and nootropic properties of new cyclic dipeptides. *Farmakologija ta Likars'ka Toksykologija*. 2015;6(46):19-27. (In Ukrain.)]
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. д-ра мед. наук А.Н. Миронова. — Ч. 1. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с. [The Guidelines for Preclinical Studies of Drugs. Ed. by A.N. Mironov. 1st Part. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)]
13. Ганнушкина И.В. Патоморфологические механизмы нарушения мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении // Журн. невропатол. и психиатр. — 1996. — № 1. — С. 14–18. [Gannushkina IV. Pathomorphological mechanisms of the impairment of the cerebral blood flow and the new directions in their prophylaxis and treatment. *J Nevroptol and Psychiatrist*. 1996;(1):14-8. (In Russ.)]
14. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон; пер. с англ. Е.Н. Живописцевой; под ред. проф. А.С. Батуева. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с. [Bures J. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Bures J, Buresova O, Huston JP. Translate from Engl. by E.N. Zhivopistseva. Moscow: Vuschaya Shcola; 1991. 397 p. (In Russ.)]
15. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66–68. [The modern methods in biochemistry. Stal'naia ID, Garishvili TG. Moscow: Medicina; 1977. P. 66-68. (In Russ.)]
16. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19. [Koroliuk MA, Ivanova LI, Maiorova IG, Tokariev VE. The method of the Catalase activity detection. *Laboratornoe Delo*. 1988;(1):16-9. (In Russ.)]
17. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях // М.Л. Прохорова (ред.). Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — С. 183–187. [The methods of biochemical investigations. FE Putilina. Leningrad; 1982. P. 183-187. (In Russ.)]
18. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Прохоров М.Л. (ред.). Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленинградского университета. — 1982. — С. 207–212. [Eshchenko ND, Vol'skii GG. The methods of biochemical investigations. Leningrad; 1982. P. 207-212. (In Russ.)]
19. Горлова А.В., Павлов Д.А., Ольховик А.Ю., и др. Мнемотропный эффект интраназального введения пептидов тимуса // Здоровье и образование в XXI веке. — 2016. — Т. 18. — № 1. — С. 1–5. [Gorlova AV, Pavlov DA, Olkhovik AYu, et al. Mnemotropic effect of intranasal administration of thymus peptides. *Health and Education Millennium*. 2016;18(1):1-5. (In Russ.)]
20. Гудашева Т.А., Зайцева Н.И., Бондаренко Н.А. Дизайн, синтез и нейролептическая активность дипептидных аналогов сульпирида // Хим.-фарм. журн. — 1997. —

- T. 31. — № 11. — С. 10–16. [Gudasheva TA, Zaitseva NI, Bondarenko NA. Design, synthesis and neuroleptic activity of the novel dipeptide sulphiride analogs. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 1997;31(11):10-16. (In Russ.)]
21. Терехова С.Ф., Греченко Т.Н. Регуляция функционального состояния нейрона сверхмалыми дозами различных биологически активных веществ. Неспецифический ответ // Радиационная биология. Радиэкология. — 2003. — Т. 43. — № 3. — С. 315–319. [Terekhova SF, Grechenko TN. Ultra-Low doses of different biologically active substances regulate neuronal functional states. Nonspecific effect. *Radiation Biology. Radioecology*. 2003;43(3):315-9. (In Russ.)]
22. Xu XM, Xu ZC, Zhang JH. Animals models of acute neurological injuries II; Ed by Jun Chen; Volume 1: Injury and Mechanistic Assessment. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Humana Press; 2012. 724 p.
23. Leker RR, Teichner A, Grigoriadis N, et al. NAP, a femtomolar-acting peptide, protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke*. 2002;33:1085-92. doi: 10.1161/01.STR.0000014207.05597.D7.
24. Fletcher JM, Morton CJ, Zwar RA, et al. Design of a conformationally defined and proteolytically stable circular mimetic of brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(48):33375-83. doi: 10.1074/jbc.M802789200.
25. Faden AI, Knobloch SM, Movsesyan VA, et al. Novel neuroprotective tripeptides and dipeptides. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1053:472-81. doi: 10.1196/annals.1344.041.
26. Lee SJ, Cheong SH, Kim YS, et al. Antioxidant activity of a novel synthetic hexa-peptide derived from an enzymatic hydrolysate of duck skin by-products. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;62: 276-80. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.054.
27. Goolcharran C, Cleland JL, Keck R. Comparison of the rates of deamidation, diketopiperazine formation and oxidation in recombinant human vascular endothelial growth factor and model peptides. *AAPS PharmSci*. 2000;2:E5. doi: 10.1208/ps020105.

◆ Информация об авторах

Роман Данилович Дейко — магистр фармации, аспирант кафедры фармакологии Национального фармацевтического университета, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина. E-mail: roman.deyko@mail.ru.

Сергей Юрьевич Штрыголь — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина. E-mail: shtrygol@mail.ru.

Александр Александрович Колобов — д-р биол. наук, заведующий лабораторией химии пептидов ФГУП «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: indolicidin@mail.ru.

Андрей Семенович Симбирцев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГУП «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург. E-mail: secretary@hpb-spb.com.

◆ Information about the authors

Roman D. Deiko — Master of Pharmacy, post-graduate student of pharmacology department of National University of Pharmacy (NUPh), Junior research fellow of the Central scientific-research laboratory of NUPh, Ukraine, Kharkiv. E-mail: roman.deyko@mail.ru.

Sergii Yu. Shtrygol' — The head of pharmacology department of National University of Pharmacy, doctor of medical sciences, professor, Ukraine, Kharkiv. E-mail: shtrygol@mail.ru.

Alexandr A. Kolobov — The head of peptide chemistry laboratory of State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of Russian Federal Medico-Biological Agency, doctor of biological sciences, Russian Federation, Saint Petersburg. E-mail: indolicidin@mail.ru.

Andrey S. Simbirtsev — Director of State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of Russian Federal Medico-Biological Agency, corresponding member of RAS, doctor of medical sciences, professor, Russian Federation, Saint Petersburg. E-mail: secretary@hpb-spb.com.