

Р. Д. Дейко<sup>1</sup>, С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, О. О. Колобов<sup>2</sup>, Н. В. Бездітко<sup>1</sup>

## Нейропротекторні та ноотропні властивості нових циклічних дипептидів

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків<sup>2</sup>ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів ФМБА Росії», м. Санкт-Петербург, Російська Федерація

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу, нейропептиди, неврологічний дефіцит, ноотропна дія, антигіпоксична дія

Кількість хворих на «хвороби цивілізації» (атеросклероз, ожиріння, цукровий діабет тощо) невпинно зростає. Така тенденція супроводжується збільшенням числа пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК), ускладненням їхнього перебігу в зв'язку з коморбідністю з іншими захворюваннями, збільшенням числа летальних наслідків, втрати працездатності та десоціалізації [1].

Гіпоксія та ішемія за ГПМК є провідними ланками ураження головного мозку (ГМ), а порушення мнестичних та когнітивних функцій – найрозповсюдженішою формою розладів вищої нервової діяльності. Таким чином, гіпоксія та ішемія ГМ є ключовими мішенями нейропротекторної терапії, а корекція мнестичної та когнітивної дисфункції – одним із першочергових завдань у реабілітації та ресоціалізації хворих на ГПМК [2].

До перспективних засобів, здатних зменшувати летальність за ГПМК та коригувати його наслідки, належать нейропептиди [3]. Зокрема, у РФ створено такий препарат циклічної структури ноопепт, активним метаболітом якого є циклопролілгліцин (ЦПГ). Відомим нейропротектором є також семакс, який має лінійну будову та призначений для інтраназального введення. Дизайн новостворених екзогенних олігопептидів полягає в циклізації ділянок ендогенних регуляторних пептидів, уведенні до їхнього складу неприродних D-форм амінокислот, відсутніх у відомих препаратах, замісників до вільних карбоксиль-

ної чи аміногрупи тощо. Така модифікація молекул підвищує їхню фармакологічну активність та забезпечує оптимальні фармакокінетичні властивості [4].

З огляду на патогенез цереброваскулярних захворювань важливо, щоб фармакодинаміка новостворених засобів поєднувала антиішемічний та антигіпоксичний компоненти та сприяла покращанню когнітивних і мнестичних функцій за ГПМК.

Об'єктом цього дослідження стала низка циклічних дипептидів (дикетопіперазинів), до складу яких увійшли тирозин, аргінін, глутамін, пролін, аланін, гліцин, фенілаланін, аспарагін [5]. Структуру вказаних нейропептидів та їхні лабораторні шифри наведено в таблиці 1.

**Мета дослідження** – з'ясувати вплив нових циклічних дипептидів на перебіг гіпоксичного та ішемічного ураження ГМ, а також дослідити їхні антиамнестичні властивості.

**Матеріали та методи.** Досліджувані циклічні дипептиди (табл. 1) отримано за стандартною технологією твердофазного пептидного синтезу в ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів ФМБА Росії» (м. Санкт-Петербург)

Таблиця 1

*Структура та лабораторні шифри досліджуваних циклічних дипептидів*

Лабораторний шифр	Хімічна структура
DKP-5	cyclo(Pro-Gln)
DKP-9	cyclo(Pro-Ala)
DKP-40	cyclo(Pro-Gly)
DKP-41	cyclo(Phe-Gln)
DKP-42	cyclo(Phe-Asn)
KRP(c)	cyclo(Tyr-Arg)

під керівництвом доктора біологічних наук О. О. Колобова (Договір про науково-технічну співпрацю від 18 вересня 2013 р. № 11). Дипептид ДКР-40 представляє собою екзогенний ЦПП, а олігопептиди ДКР-5 та ДКР-9 – його гомологи, у яких Gly замінено на Gln або Ala відповідно. Фармакологічний препарат КРР(с), на відміну від інших, є синтетичним похідним ендogenous нейрпептиду неокіоторфіну [6].

Експеримент виконано на 144 білих рандомбредних мишах обох статей та 63 білих нелінійних щурах-самцях. Під час проведення експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі [7]. Дотримувалися «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001 р.), гармонізованих з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [8].

Антигіпоксичні властивості олігопептидів досліджували на 144 білих мишах на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (НГ) [9]. Через 0,5 год після введення досліджуваних нейрпептидів та препарату порівняння пірацетаму мишей по одній вміщували до скляного резервуару об'ємом 200 см<sup>3</sup>, герметично загвинчували кришку та реєстрували час життя у хвилинах до останнього агонального дихального руху. Нейрпептиди у вигляді свіжоприготованих водних розчинів вводили внутрішньоочеревинно (в/о) у дозах 10 мг/кг, 1 мг/кг або 0,1 мг/кг. Тваринам групи контролю в/о вводили 0,9 % розчин NaCl.

Для вивчення нейропротекторної активності нейрпептидів ДКР-40, ДКР-41, ДКР-42 та КРР(с) на 63 щурах моделювали ГПМК шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії (БКО), наркоз – пропофол (диприван, «Fresenius Kabi», Австрія, 60 мг/кг в/о) [9, 10]. Нейрпептиди вводили в/о у дозах, у яких вони виявляють максимальні антигіпоксичні властивості. У другій серії експерименту циклічні дипептиди вводили інтраназально (і/н) у дозі 0,02 мг/кг,

що за даними літератури [11] знаходиться в діапазоні доз максимальної терапевтичної активності засобів з пептидергічним механізмом дії. Для і/н введення використовували інсуліновий шприц з затупленою короткою голкою. Водні розчини вводили повільно в кожний носовий хід тварини в об'ємі 0,02 мл, візуально контролюючи всмоктування препарату. Препарат порівняння – гептапептид семакс – потужний нейропротекторний засіб, що використовується для невідкладної медичної допомоги за інсульту та як ноотропний препарат, вводили також і/н у дозі 0,02 мг/кг. Тваринам групи контрольної патології (КП) вводили 0,9 % розчин NaCl.

Протягом 96 год після відтворення БКО реєстрували летальність – інтегральний показник нейропротекторної активності, а також неврологічний дефіцит (НД), виражений у балах за шкалою McGraw Stroke Index [12].

Вплив циклічних дипептидів на мнестичні функції оцінювали в 134 мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) на моделі антероградної скополамінової амнезії (скополамін 1,5 мг/кг, в/о) [9]. Через 30 хв після введення скополаміну мишей навчали умовній реакції пасивного уникнення (УРПУ), а через 24 год перевіряли її закріплення. Нейрпептиди вводили в тих дозах, що й у тесті НГ. За препарат порівняння обрано класичний ноотроп пірацетам (Пірацетам, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), який вводили в/о у дозах 200 або 400 мг/кг. Використання пірацетаму як референс-препарату зумовлене також наявністю пептидергічної ланки механізму реалізації його ноотропної та нейропротекторної дії [13].

Критерієм ноотропної дії фармакологічних препаратів обрано їхню антиамнестичну активність (АА), яку розраховували за формулою Баттлера [14]:

$$AA = \frac{\Delta LPI_{II} - \Delta LPI_C}{\Delta LPI_I - \Delta LPI_C} \cdot 100 \%,$$

де

АА – антиамнестична активність, %;  
 $\Delta LPI_{II}$  – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час

навчання та під час відтворення УРПУ для групи нейропептиду;

$\Delta\text{ЛП}_c$  – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії (КА);

$\Delta\text{ЛП}_I$  – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю (КІ).

Результати наведено у формі  $M \pm m$ . Статистичну обробку виконано з використанням t-критерію Стьюдента за нормального розподілу вибірових даних або T-критерію Манна-Уїтні – за його відсутності. При урахуванні в альтернативній формі (наявність/відсутність ознаки) використано кутове перетворення Фішера  $\phi$ . Статистично значущими вважали результати за  $p \leq 0,05$  [15].

**Результати та їх обговорення.** За результатами тесту НГ (табл. 2) з'ясовано антигіпоксичні властивості досліджуваних циклічних дипептидів. Усі вони збільшують час життя мишей у гермокамері, перевершуючи пірацетам. Максимальним вказаний показник є для циклічного похідного неокіторфіну – КРР(с), залежність ефекту від дози якого є прямою U-подібною. За антигіпоксичною активністю КРР(с) у дозі 100 мг/кг удвічі перевершує пірацетам у дозі 400 мг/кг ( $p < 0,05$ ).

Вплив досліджуваних циклічних дипептидів на перебіг модельного ГПМК у щурів є неоднозначним (табл. 3). З одного боку, за в/о введення вони не виявляють нейропротекторного ефекту, підвищуючи виживаність щурів тільки протягом перших 12 год постоклюзій-

Таблиця 2

*Антигіпоксичні властивості циклічних дипептидів за нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією в мишей*

Група, препарат	Доза, мг/кг	N	Час життя, хв	Відсоток змін до групи контролю
Контроль	-	29	22,90 ± 0,93	
Пірацетам	200	6	25,50 ± 2,21	+ 11,6
	400	7	27,10 ± 1,21*	+ 18,2
DKP-5	10	7	20,30 ± 1,34^	- 11,2
	1	5	24,10 ± 1,36	+ 5,5
	0,1	5	22,30 ± 1,43^	- 2,5
DKP-9	10	7	27,50 ± 0,79*	+ 20,1
	1	7	27,00 ± 2,32*	+ 18,1
	0,1	7	26,80 ± 2,24*	+ 17,1
DKP-40	10	5	25,60 ± 2,67	+ 11,7
	1	5	25,20 ± 1,74	+ 10,1
	0,1	5	28,90 ± 3,22*	+ 26,5
DKP-41	10	7	29,60 ± 1,21	+ 29,1
	1	5	24,90 ± 2,79	+ 8,9
	0,1	5	22,90 ± 1,73	- 0,01
DKP-42	10	6	25,70 ± 2,09	+ 12,5
	1	5	24,20 ± 1,36	+ 5,6
	0,1	5	24,50 ± 2,48	+ 7,2
KRP(с)	10	6	28,90 ± 1,71*	+ 26,1
	1	5	23,70 ± 1,60	+ 3,6
	0,1	5	32,80 ± 4,12*^	+ 43,4

Примітка. Статистично значущі відмінності ( $p \leq 0,05$ ): \*з групою контролю, ^з групою пірацетаму 400 мг/кг.

ного періоду. З іншого – при інтраназальному введенні захисна активність досліджуваних нейропептидів зростає й відповідає антигіпоксичним властивостям, виявленим в тесті НГ, протягом усього періоду спостереження (96 год). Відтак, дипептиди DKP-40 та DKP-41 за інтраназального введення удвічі підвищують виживаність щурів, а KRP(c) – утричі ( $p < 0,05$ ), перевершуючи ефективність препарату порівняння семаксу.

Така тенденція може зумовлюватися двома факторами. По-перше, антигіпоксичний та нейропротекторний ефекти можуть реалізовуватися за посередництва різних механізмів, які, однак, не виключають можливості доповнювати одне одного в усуненні каскаду патологічних змін, що мають місце за інсульту. Як показано в роботі [15], подібна ситуація спостерігається й у інших нейропептидних засобів, що за сукупністю захисних властивостей при ГПМК виявляють потужну нейропротекторну дію. По-друге, очевидним є фармакокінетичний аспект реалізації захисного ефекту. Відомо, що за і/н введення більша частина фармакологічного препарату всмоктується в кров і деградує за участю амінопептидаз. Однак менша його частина поширюється периневральним шляхом нюхового тракту, досягає ГМ і поширюється далі окремішньо від церебрального кровообігу [17]. Ця менша частина й є фармакологічно активною фракцією

введеного і/н нейропротектора, що забезпечує стабільний захисний ефект протягом гострої фази церебральної ішемії. Перевагу інтраназального способу введення на моделі експериментального інфаркту міокарда (антиішемічна активність) показано й для лінійного нейропептиду NP-4 (Lys-Lys-Arg-Arg) у роботі [18].

Як показано на рисунках 1 та 2, досліджувані дипептиди зменшують НД, що виникає на тлі модельного ГПМК. Однак за в/о введення така їхня активність не є статистично значущою, а низький бал НД, що спостерігали наприкінці досліду, зумовлений малою кількістю тварин, що вижили. На противагу цьому за і/н введення в дозі 0,02 мг/кг усі досліджувані циклічні дипептиди статистично значущо зменшують НД, перевершуючи семакс. Це відповідає зростанню інтегрального показника нейропротекторної активності за ГПМК – виживаності, що ще раз підтверджує обґрунтованість і/н застосування нейропептидів.

Таким чином, виявлений нейропротекторний ефект нових циклічних дипептидів за своєю виразністю нагадує один з перших дипептидних нейропротекторів ноопепт [19], який на відміну від зазначених оригінальних пептидів уводиться не інтраназально, а всередину.

Результати тесту УРПУ наведено в таблиці 4. Найвищу АА виявляє цикліч-

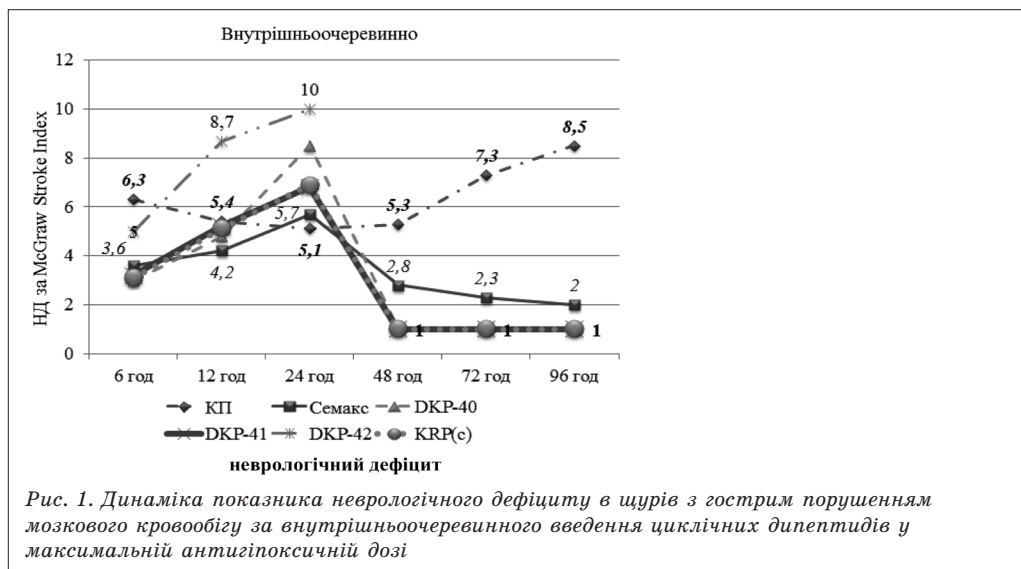
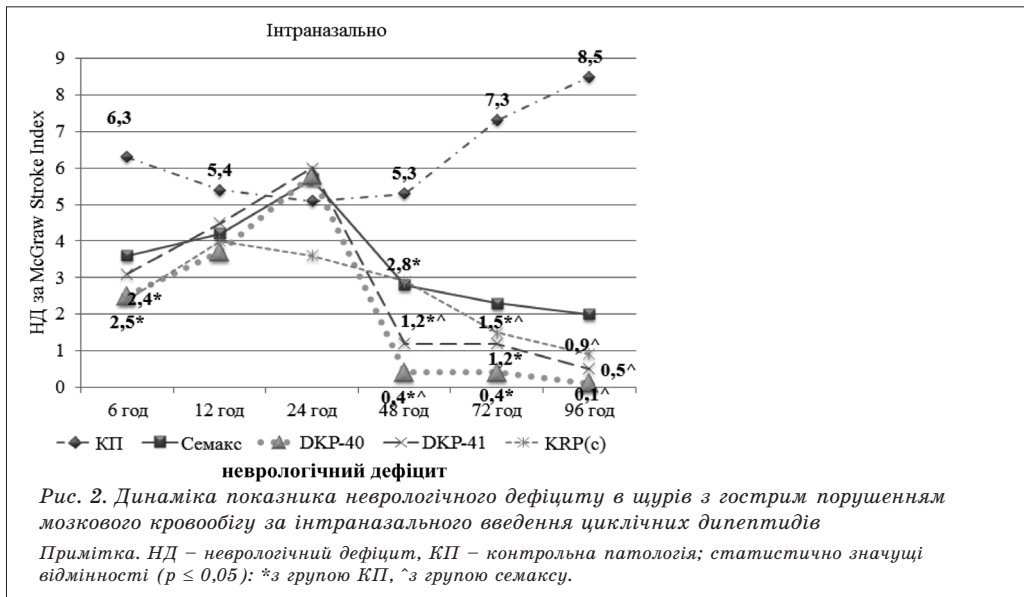


Рис. 1. Динаміка показника неврологічного дефіциту в щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу за внутрішньоочеревинного введення циклічних дипептидів у максимальній антигіпоксичній дозі



ний дипептид DKP-41 у мінімальній з досліджуваних дозі – 0,1 мг/кг. Показник АА дипептиду сягає 61,5 % ( $p < 0,05$ ). За цим показником DKP-41 перевершує дію пірацетаму в дозі 400 мг/кг, який виявляє АА також на достатньо високому рівні – 60 % ( $p > 0,05$ ). Виражений ноотропний ефект чинять також дипептиди DKP-42 та DKP-9 за різних режимів дозування. АА цих дипептидів є вищою за аналогічний показник референс-препарату пірацетаму в дозі 200 мг/кг.

Антиамнестична дія циклічних дипептидів є дозозалежною. Її вираже-

ність корелює зі збільшенням дози в DKP-9 та зі зменшенням – у DKP-5. Обидва дипептиди є похідними ЦПГ, проте сам екзогенний ЦПГ (DKP-40) максимальний ноотропний ефект чинить у проміжній дозі – 1 мг/кг, маючи, таким чином, обернену U-подібну залежність «доза-ефект». Подібна ситуація спостерігається й для інших дипептидів. DKP-42 і KRP(c) мають пряму U-подібну залежність «доза-ефект», DKP-41 – обернену.

Такі особливості досліджуваних пептидів вказують на притаманний пептид-ергічним засобам модулюючий вплив

Таблиця 3

**Вживаність щурів з моделлю гострого порушення мозкового кровообігу за впливу циклічних дипептидів**

Група, препарат	Доза, мг/кг; (шлях введення)	n	Вживаність, абс./(%)					
			6 год	12 год	24 год	48 год	72 год	96 год
КП	-	10	6/(60)	4/(40)	3/(30)	3/(30)	3/(30)	2/(20)
Семакс	0,02; (і/н)	6	6/(100)*	6/(100)*	4/(66,7)	4/(66,7)	4/(66,7)	4/(66,7)*
DKP-40	0,1; (в/о)	6	6/(100)*	6/(100)*	1/(16,7)^	1/(16,7)^	1/(16,7)^	1/(16,7)^
	0,02; (і/н)	7	7/(100)*	7/(100)*	3/(42,9)	3/(42,9)	3/(42,9)	3/(42,9)
DKP-41	10; (в/о)	6	6/(100)*	6/(100)*	2/(33,3)	2/(33,3)	2/(33,3)	2/(33,3)
	0,02; (і/н)	7	7/(100)*	7/(100)*	3/(42,9)	3/(42,9)	3/(42,9)	3/(42,9)
DKP-42	1; (в/о)	7	7/(100)*	3/(42,9)^	0	0	0	0
KRP(c)	0,1; (в/о)	7	7/(100)*	7/(100)*	3/(42,9)	3/(42,9)	3/(42,9)	3/(42,9)
	0,02; (і/н)	7	7/(100)*	7/(100)*	6/(85,7)*	5/(71,4)*	5/(71,4)*	5/(71,4)*

Примітка. КП – контрольна патологія, в/о – внутрішньоочеревинно, і/н – інтраназально; статистично значущі відмінності ( $p \leq 0,05$ ): \*з групою контролю, ^з групою семаксу.

*Антиамнестичні властивості циклічних дипептидів у тесті умовного рефлексу пасивного уникнення на моделі антероградної скополамінової амнезії*

Група, препарат	Доза, мг/кг	n	Показники умовної реакції пасивного уникнення			
			ЛП <sub>1</sub> , с	ЛП <sub>2</sub> , с	Антиамнестична активність, %	Відсоток тварин з закріпленою навичкою
Інтактний контроль (КІ)	-	5	14,40 ± 3,26	156,80 ± 22,20 <sup>ψ</sup>	-	80,0
Контроль амнезії (КА)	-	9	23,20 ± 8,60	38,40 ± 16,70 <sup>**</sup>	-	0*
Пірацетам	200	6	15,80 ± 5,50	89,00 ± 30,00	45,9	16,7*
	400	6	33,20 ± 4,83*	124,40 ± 26,00	60,0	50,0 <sup>ψ</sup>
DKP-5	10	7	15,70 ± 3,75 <sup>#</sup>	77,30 ± 24,30*	36,8	14,3*
	1	5	19,80 ± 7,47	22,60 ± 11,10 <sup>**</sup>	-9,2	0* <sup>#</sup>
	0,1	5	16,60 ± 4,98 <sup>#</sup>	30,80 ± 7,85* <sup>#</sup>	-0,3	0* <sup>#</sup>
DKP-9	10	7	14,90 ± 5,60 <sup>#</sup>	85,90 ± 22,90	44,1	28,6* <sup>ψ</sup>
	1	7	30,90 ± 7,71	111,70 ± 24,10 <sup>ψ</sup>	51,8	57,1 <sup>ψ</sup>
	0,1	7	45,50 ± 17,30	130,10 ± 22,60 <sup>ψ</sup>	54,8	57,1 <sup>ψ</sup>
DKP-40	10	5	18,50 ± 4,00 <sup>#</sup>	31,00 ± 10,60 <sup>**</sup>	-1,6	0* <sup>#</sup>
	1	5	26,00 ± 6,30	89,40 ± 28,90	38,2	20,0
	0,1	5	28,20 ± 8,80	63,40 ± 31,40*	16,1	20,0
DKP-41	10	8	28,80 ± 5,08	72,50 ± 17,00*	22,8	12,5
	1	6	35,50 ± 4,03*	128,70 ± 24,03 <sup>ψ</sup>	61,5	50,0 <sup>ψ</sup>
	0,1	5	20,60 ± 13,80	64,00 ± 34,00*	22,5	20,0
DKP-42	10	7	27,30 ± 5,47	108,90 ± 20,70 <sup>ψ</sup>	52,4	42,3 <sup>ψ</sup>
	1	6	15,70 ± 7,10	74,70 ± 22,90*	34,7	0* <sup>#</sup>
	0,1	6	17,00 ± 3,07	105,00 ± 20,10 <sup>ψ</sup>	57,4	33,3* <sup>ψ</sup>
KRP(c)	10	6	20,30 ± 6,61	64,30 ± 28,10*	23,0	16,7
	1	5	28,40 ± 8,43	18,60 ± 5,40* <sup>#</sup>	-19,1	0 <sup>#</sup>
	0,1	6	11,00 ± 4,20	41,20 ± 20,00 <sup>**</sup>	12,2	0 <sup>#</sup>

Примітка. n – кількість тварин у групі; ЛП<sub>1</sub> – латентний період входу тварини до неосвітленої камери під час навчання; ЛП<sub>2</sub> – латентний період входу тварини до неосвітленої камери під час перевірки закріплення рефлексу; статистично значущі відмінності (p ≤ 0,05): \*з групою КІ, <sup>ψ</sup>з групою КА, <sup>#</sup>з групою пірацетаму 400 мг/кг.

на процеси нейропластичності в ГМ. Т. О. Вороніна показала, що зворотна U-подібна крива залежності ефекту від дози, зниження активності з підвищенням дози – характерні особливості механізму дії багатьох пептидергічних засобів [20]. Зокрема, ЦПГ підвищує афінитет холінореактивних структур мозку до ендогенних лігандів, забезпечуючи покращання процесів вводу інформації, її відтворення та формування пам'ятного сліду [21]. Таким чином, механізм ноотропної дії досліджуваних циклічних дипептидів може полягати в прямій або опосередкованій центральній холіноміметичній активності. Необхідно підкреслити, що, беручи до уваги здатність досліджуваних циклічних дипептидів зменшувати НД за церебральної ішемії, ця обставина дозволяє вважати їх потенціальними засобами для використання в клінічній практиці за усіма показаннями ноотропних препаратів, у тому числі при розладах когнітивних функцій органічного походження.

Таким чином, встановлено антигіпоксичний, нейропротекторний та ноотропний ефекти нових циклічних нейропептидів. З'ясувалося, що їхня активність є дозозалежною, з притаманною пептидергічним засобам кореляцією «доза-ефект». За сукупністю отриманих результатів, найперспективнішими з досліджених дипептидів є

циклізоване похідне неокіоторфіну KRP(c) та нейропептид DKP-41. Оптимальним режимом застосування нейропептидів є і/н введення в дозах 0,02–0,10 мг/кг.

## Висновки

1. Досліджені циклічні дипептиди чинять антигіпоксичну дію на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією. Виявлено захисні властивості за гострого порушення мозкового кровообігу, що виявляються зменшенням летальності та редукцією неврологічного дефіциту в гострому періоді церебральної ішемії.
2. Застосування досліджуваних нейропептидів є ефективним за сколопальною амнезією. Вони виявляють виражену ноотропну активність. Припускається їхній модулювальний вплив на центральну холінергічну трансмісію.
3. Дипептиди DKP-40, DKP-41, DKP-42 та KRP(c) характеризуються U-подібною залежністю ефекту від дози. Оптимальним шляхом їхнього застосування є інтраназальне введення.
4. За сукупністю ефектів найперспективнішими є дипептиди KRP(c) та DKP-41, які переважають за активністю препарати порівняння пірацетам та семакс. Доцільним є подальше вивчення їхньої нейротропної активності.

1. Зозуля І. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // Український медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 38–41.
2. Острая церебральная недостаточность / Черний В. И., Ельский В. Н., Городник Г. А. [и др.] ; под ред. В. И. Черния. – [4-е изд., испр. и доп.]. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2010. – 434 с.
3. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия ; под ред. М. Бэра; [пер. с англ. под ред. В. П. Зыкова, П. Р. Камчатнова]. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 429 с.
4. Синтез и фармакологическая активность аналогов эндогенного нейропептида циклопролилглицина / К. Н. Колясникова, М. В. Вичужанин, М. А. Константинопольский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 2. – С. 31–37.
5. Патент № 2517209 С2 Россия, МПК А61К 38/12 (2006.1) А61Р 25/28 (2006.1) Средство, обладающее ноотропным воздействием на организм / Колобов А. А., Никифорович Г. В., Прусаков А. Н., Шпень В. М.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной активностью «Научно-производственная фирма «ВЕРТА» (RU). – Заявка 2012124942/15, 07.06.2012; заявл. 07.06.2012; опубл. 27.05.2014. – Бюл. № 15, 2014. – 7 с.
6. Изучение защитного действия новых синтетических нейропептидов при остром отравлении этанолом [Электронный ресурс] / В. Л. Рейнюк, А. А., Ховпачев, В. А. Мясников [и др.] // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2015. – Т. 16, Токсикология. – Режим доступа: [http://www.medline.ru/public/pdf/16\\_036.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/16_036.pdf).
7. Deacon R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // Nature Protocols. – 2006. – В. 1. – № 2. – P. 936–946.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes [Text]: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provi-

sions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. – 48 p.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств ; под ред. докт. мед. наук А. Н. Миронова. – Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штрыголь. – Харьков : Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
11. Долотов О. В. Механизмы действия пептида Семакс на центральную нервную систему: роль нейротрофинов : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук : специальность 03.00.13 / Долотов Олег Валентинович. – Москва, 2004. – 127 с.
12. McGraw C. P. Effect of methylprednisolone on experimental cerebral infarction in the Mongolian gerbil / С. P. McGraw, D. F. Fleming Jr., J. H. Spruil // Stroke. – 1974. – V. 5. – P. 444–446.
13. Сходство цикло-пролилглицина с пирацетамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам / К. Н. Колясникова, Т. А. Гудашева, Г. А. Назарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 9. – С. 3–6.
14. Радионова К. С. Оригинальный ноотропный препарат «Ноопепт» устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой M- и H- холинорецепторов у крыс / К. С. Радионова, А. П. Бельник, Р. У. Островская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 1. – С. 65–68.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика ; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова; [пер. с англ. д. физ.-мат. н. Ю. А. Данилова]. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
16. Церебропротекторные свойства оригинальных пептидов, гомологичных первичной последовательности АКТГ15-18 (экспериментальное исследование) / Р. Д. Дейко, С. Ю. Штрыголь, А. А. Колобов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2015. – № 1, Т. 14. – С. 27–30.
17. Привалова А. М. Интраназальное введение – перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг / А. М. Привалова, Н. В. Гуляева, Т. В. Букреева // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 93–105.
18. Патент № 2356573 С2 Россия, МПК А61К 38/07 (2006.01) А61Р 9/10 (2006.1) Средство, обладающее антиишемической и антигипоксической активностью / Наволоцкая Е. В., Колобов А. А., Кампе-Немм Е. А., Липкин В. М.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «ВЕРТА» (RU). – Заявка 2007138371/15, 17.10.2007; заявл. 17.10.2007; опубл. 27.05.2009. – Бюл. № 15, 2009. – 12 с.
19. Сравнительная активность ноопепта и пирацетама на модели интрацеребральной посттравматической гематомы / К. С. Ус [и др.] // Психофармакол. биол. наркол. – 2006. – Т. 6, № 1–2. – С. 1156–1163.
20. Воронина Т. А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия нейротропных препаратов / Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Т. 66, № 2. – С. 10–14.
21. Луценко В. К. Циклопролилглицин и пролинсодержащий препарат ноопепт вызывают два типа ответов мембранного потенциала синаптонейросом / В. К. Луценко, М. Н. Вуколова, Т. А. Гудашева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 6. – С. 656–659.

### **Р. Д. Дейко, С. Ю. Штрыголь, О. О. Колобов, Н. В. Бездітків** **Нейропротекторні та ноотропні властивості нових циклічних дипептидів**

Досліджували антигіпоксичні, нейропротекторні та ноотропні властивості нових циклічних дипептидів (дикетопіперазинів) – DKP-5 (cyclo(Pro-Gln), DKP-9 (cyclo(Pro-Ala), DKP-40 (cyclo(Pro-Gly), DKP-41 (cyclo(Phe-Gln), DKP-42 (cyclo(Phe-Asn) та KRP(c) (cyclo(Tyr-Arg)). Використано тест нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (НГ), незворотної білатеральної каротидної оклюзії та умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) на моделі скополамінової амнезії. Дози досліджуваних дипептидів – 0,10; 1,00 та 10,00 мг/кг (внутрішньоочеревинне введення), а також 0,02 мг/кг (інтраназальне введення).

За результатами тесту НГ встановлено антигіпоксичні властивості досліджуваних нейропептидів. Найактивнішими виявилися циклічні дипептиди DKP-41 та KRP(c). Вони збільшують тривалість життя мишей у гермокамері на 29,1 і 43,4 % відповідно ( $p < 0,05$ ), перевершуючи за активністю пірацетам.

Найвиразніший нейропротекторний ефект чинять також дипептиди DKP-41 та KRP(c). Вони підвищують виживаність щурів у гострому періоді церебральної ішемії (до 43 та 71 % відповідно) і ефективно редукують неврологічний дефіцит. Ефективна доза – 0,02 мг/кг за інтраназального введення.

Усі досліджені дипептиди чинять антиамнестичний ефект у тесті УРПУ. Подекуди активність нейропептидів перевершує активність препарату порівняння пірацетаму (DKP-41). Для всіх пептидів, окрім DKP-5 та DKP-9, залежність ефекту від дози є прямою або оберненою U-подібною.

За результатами дослідження зроблено висновок про доцільність подальшого дослідження циклічних дипептидів як антигіпоксичних, протиішемічних та ноотропних засобів. Найбільшу увагу привертають дипептиди DKP-41 та KRP(c).

*Ключові слова:* гостре порушення мозкового кровообігу, нейропептиди, неврологічний дефіцит, ноотропна дія, антигіпоксична дія



---

**Р. Д. Дейко, С. Ю. Штрыголь, А. А. Колобов, Н. В. Бездетко**

### **Нейропротекторные и ноотропные свойства новых циклических дипептидов**

Исследовали антигипоксические, нейропротекторные и ноотропные свойства новых циклических дипептидов (дикетопиперазинов) – DKP-5 (cyclo(Pro-Gln), DKP-9 (cyclo(Pro-Ala), DKP-40 (cyclo(Pro-Gly), DKP-41 (cyclo(Phe-Gln), DKP-42 (cyclo(Phe-Asn) и KRP(c) (cyclo(Tyr-Arg). Использовали тест нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (НГ), необратимой билатеральной каротидной окклюзии и условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) на модели скополаминовой амнезии. Дозы исследуемых дипептидов – 0,10; 1,00 и 10,00 мг/кг (внутрибрюшинное введение), а также 0,02 мг/кг (интраназальное введение).

По результатам теста НГ установлены антигипоксические свойства исследуемых дипептидов. Наиболее активными оказались циклические дипептиды DKP-41 и KRP(c). Они увеличивают время жизни мышей в гермокамере на 29,1 и 43,4 % соответственно ( $p < 0,05$ ), превосходя по активности пирacetам.

Наиболее выраженный нейропротекторный эффект проявляют также дипептиды DKP-41 и KRP(c). Они повышают выживаемость крыс в остром периоде церебральной ишемии (на 43 и 71 % соответственно) и эффективно редуцируют неврологический дефицит. Эффективная доза – 0,02 мг/кг при интраназальном введении.

Все исследованные дипептиды проявляют антиамнестическое действие в тесте УРПИ. Активность некоторых (DKP-41) превышает аналогичный показатель препарата сравнения пирacetам. Все пептиды, кроме DKP-5 и DKP-9, имеют прямую или обратную U-образную зависимость эффекта от дозы.

По результатам исследования сделан вывод о перспективности дальнейшего исследования дипептидов в качестве антигипоксантных, антиишемических и ноотропных средств. Наибольшего внимания заслуживают дипептиды DKP-41 и KRP(c).

*Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, нейропептиды, неврологический дефицит, ноотропное действие, антигипоксическое действие*

**R. D. Deiko, S. Yu. Shtrygol', A. A. Kolobov, N. V. Bezditko**

### **The neuroprotective and nootropic properties of new cyclic dipeptides**

The antihypoxic, neuroprotective and nootropic properties of new cyclic dipeptides (diketopiperazines) – DKP-5 (cyclo(Pro-Gln), DKP-9 (cyclo(Pro-Ala), DKP-40 (cyclo(Pro-Gly), DKP-41 (cyclo(Phe-Gln), DKP-42 (cyclo(Phe-Asn) and KRP(c) (cyclo(Tyr-Arg) have been investigated. For this aim were used the tests of normobaric hypoxic hypoxia with hypercapnia (NH), irreversible bilateral carotid occlusion and conditioned reflex of passive avoidance (CRPA) on the model of scopolamine-induced amnesia. The administrated doses were 0,10; 1,00 and 10,00 mg/kg (intraperitoneal administration) and also 0,02 mg/kg (intranasal (i/n) administration).

According to the results of investigation an antihypoxic activity of the studied dipeptides have been established. The most active are dipeptides DKP-41 and KRP(c). They increase the time of mice life in a hermetic chamber on 29,1 and 43,4 per cent respectively ( $p < 0,05$ ) and exceed the activity of the comparison drug piracetam.

The most pronounced neuroprotective effect show also the dipeptides DKP-41 and KRP(c). They increase survival of rats in the acute period of cerebral ischemia (on 43 and 71 % respectively) and effectively reduce the neurological deficit. The most effectively dose is 0,02 mg/kg (i/n administration).

All investigated peptides show antiamnesic effect in conditions of CRPA test. The activity of DKP-41 exceeds piracetam action. All peptides, except DKP-5 and DKP-9, have direct or converse U-like dose-response.

In according to results of investigation have been concluded about prospects of further investigation of new dipeptides.

*Key words: acute cerebral ischemic stroke, neuropeptides, neurological deficit, nootropic action, antihypoxic action*

---

Надійшла: 22 вересня 2015 р.

**Контактна особа:** Дейко Роман Данилович, аспірант, магістр фармації, кафедра фармакології та лікарської токсикології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків, 61002. Тел.: +38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: roman.deyko@mail.ru