

ПЕПТИДЕРГІЧНА НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ – СУЧАСНИЙ НАПРЯМ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ОРГАНІЧНИХ УРАЖЕНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Дейко Р. Д.¹, Штриголь С. Ю.¹, Колобов О. О.², Симбірцев А. С.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів,
м. Санкт-Петербург, Росія

Наразі спостерігається поступове зростання тривалості життя населення нашої планети. У зв'язку з цим збільшується кількість хворих на органічні ураження ЦНС (нейродегенеративні, цереброваскулярні тощо). Фармакологічна нейропротекція – універсальний метод терапії таких захворювань. В його основі – стимуляція фундаментальної здатності нервової тканини відновлюватися як структурно, так і функціонально. Удосконалення нейропротекторної терапії – актуальне завдання сучасної медицини та фармації. Особливу увагу в аспекті створення нових *нейропротекторних препаратів* (НП) привертають нейроактивні пептиди, що представляють пептидергічну систему головного мозку (ПСГМ). Роль останньої в реалізації функціональної активності головного мозку (ГМ) настільки ж важлива, як і роль нуклеїнових кислот у функціонуванні генетичного апарату. ПСГМ представлена структурними білками, нейрогормонами, ферментами, рецепторними комплексами, месенджерами внутрішньо- та міжклітинної комунікації, низкою регулювальних полі- та олігопептидів, амінокислотами. Завдяки своїй специфічній структурі вони є хімічно та фармакологічно високоактивними речовинами.

Ще на початку ХХ століття передбачалося існування низки *факторів пептидної природи*, що регулюють діяльність організму. Із розвитком у 40-х – 50-х рр. основних аналітичних методів їх виділення, очистки та встановлення структури почався бурхливий розвиток хімії природних пептидів та їх фармакологічне вивчення. Якщо станом на 1989 р. з'ясовано структуру 14,5 тис. пептидів, то за показниками білково-пептидної бази даних SwissProt/TrEMBL, у 2009 р. таких структур налічується понад 1,5 млн. Цілеспрямований пошук та створення нових нейропротекторних пептидів розпочався із відкриттям виразних психотропних властивостей нативних регулювальних сполук білкової природи. Відтак, у 60-х рр. встановлено, що такі пептиди як вазопресин, окситоцин, адренкортикотропін (АКТГ) тощо є не тільки гормонами, але і регулюють поведінку тварин, беруть участь у формуванні їх емоційних реакцій, пам'яті, забезпечують міжнейрональну передачу. Відтоді проводиться пошук «активних центрів» цих поліпептидів, відповідних за реалізацію психотропних та нейропротекторних властивостей. Шляхом хімічної модифікації (ацилювання чи алкілювання, галогенування, конденсації або циклізації, введення неприродних D-форм амінокислот тощо) таких центрів створюються нові високоактивні сполуки із заданими фармакологічними властивостями. Створені таким чином нейроактивні пептиди виявляють фармакологічну активність шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами (V₁₋₃ вазопресину, p75^{NTR} нейротрофінів, NT рецепторами нейротензину, тирозинкіназними рецепторами TrkA, TrkB, TrkC тощо), а також шляхом низки позарецепторних механізмів (вплив на синтез та рилізінг факторів росту нервової тканини, модулювання взаємодії нейромедіаторів зі своїми рецепторами, прямий та опосередкований вплив на основний та енергетичний обмін, систему цитокінів ГМ, регуляцію тонуусу його судин тощо).

Чимало із таких засобів знайшли застосування у клінічній практиці. На основі молекули вазопресину створено ефективний регулятор пам'яті (дез-Gly-NH₂⁹)-вазопресин, що досліджується в клінічних умовах. Дипептидний аналог нейротензину₃₋₁₃ (N-капроїл-Про-Туг-ОМе) дилепт – сучасний потужний антипсихотик. Структуру ендогенного регуляторного пептиду тафцину (Thr-Lys-Pro-Arg) покладено в основу високоактивного ансіолітика селанка. На основі нейротрофічного фактору мозку (BDNF) створено низку дипептидних міметиків його рилізінгу, відомих виразними нейротрофічними властивостями – ноопепт (N-феніл-ацетил-Про-Gly), ГБС-106 (гексаметилендіамідбіс-(моносукциніл-L-ферил-Lys), ГК-2 (гексаметилендіамідбіс-(моносукциніл-Glu-Lys) тощо. Кортаген (Ala-Glu-Asp-Pro) – сучасний ефективний ноотропний

та нейропротекторний засіб.

Для АКТГ також вивчається активність низки фрагментів, гомологічних деяким ланкам його первинної амінокислотної послідовності. Різні види фармакологічної активності, що відрізняються як за напрямком, так і за силою, встановлено для таких фрагментів як АКТГ₁₋₂₄ (синактен), АКТГ₁₋₁₆, АКТГ₁₋₁₀, АКТГ₅₋₁₀, АКТГ₄₋₇, АКТГ₄₋₁₀, АКТГ₇₋₁₆, АКТГ₅₋₂₄, АКТГ₄₋₂₃ тощо. Проте за клінічного використання їх ефективність не підтвердилася. Виключеннями стали АКТГ₄₋₇-Pro-Gly-Pro (семакс), та Met(O)-АКТГ₄₋₉(8-D-Ala) (ОРГ₂₇₆₆). Лікарський препарат ОРГ₂₇₆₆ використовувався у ФРН наприкінці 80-х рр. за показаннями ноотропного засобу. Наразі у Росії як ноотроп та нейропротектор (засіб невідкладної допомоги за інсульту) використовують семакс у вигляді 1% або 0,1% розчину для інтраназального (i/n) введення. Тривалий час невідомою залишалася фармакологічна активність *Lys-Arg* пар молекули проопіомеланокортину (ПОМК), наявних також у препроглюкагоні. Вважалося, що ця дипептидна послідовність служить тільки місцем роз'єднання молекули ПОМК пептидазами та є фармакологічно індиферентною. Тільки нещодавно створено низку гомологів АКТГ₁₅₋₁₈ (*Lys-Lys-Arg-Arg*, патент RU 2537560), нейропротекторні та психотропні властивості яких наразі вивчаються. Встановлено здатність цих гомологів підвищувати виживаність тварин із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), зменшувати неврологічний та когнітивний дефіцит, чинити ноотропну, актопротекторну, виразну антидепресантну дію, антагонізм із нейрональними отрутами пригнічувального типу дії. В основі їх нейропротекторних властивостей, що є виразнішими за такі препарату порівняння семаксу (аналог за фармакологічною активністю та хімічною структурою), полягають здатність зменшувати некроз та апоптоз нейронів за ГПМК, відновлювати кровопостачання тканини ГМ, постраждалої унаслідок ішемії, цитокін-опосередковані протизапальні та нейротрофічні властивості. З'ясувалося, що пептид-лідер за нейропротекторними властивостями на моделях церебральної ішемії КК-1 (*acetyl-D-Lys-Lys-Arg-Arg-amide*) високоефективний і на моделі хвороби Альцгеймера (ХА) у щурів. Він виявляє виразні ноотропні та нейропротекторні властивості і демонструє відмінний від препарату порівняння донепезилу (засіб патогенетичної терапії ХА, внесений у стандарти її лікування багатьох країн світу) механізм дії. Із 2008 р. у США вивчаються нейропротекторні властивості аналога β -вигину 4 петлі BDNF (*cyclo(-D-Pro-Ala-Lys-Arg-)*), що у своєму складі містить також *Lys-Arg* пару. Перспективним напрямком пошуку нових пептидергічних НП є створення циклічних дипептидів (дикетопіперазинів), чимало з яких виявлено в живих організмах. Перш за все, це циклопролілгліцин *cyclo(Pro-Gly)*, що в організмі хребетних бере безпосередню участь у регуляції пам'яті, аналог тироліберину *cyclo(His-Pro)*, який є ендogenous нейропротекторним агентом тощо. Серед синтетичних дикетопіперазинів значний інтерес представляють циклічний кіоторфін (*cyclo(Tyr-Arg)*, KRP(c)) та дипептид DKP-9 (*cyclo(Pro-Ala)*, «ноотроп»), отримані у Науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів (м. Санкт-Петербург). Вони є потужними антигіпоксантами засобами і виявляють ефект уже в дозі 0,1 мг/кг (за внутрішньочеревного введення). За цією активністю вони перевершують класичний ноотроп пірацетам у дозі, що у 4000 разів більша за дозу дипептидів (400 мг/кг). Встановлено також їх нейропротекторні властивості. За i/n введення щурам із моделлю ГПМК вони підвищують їх виживаність до 70% у перші дні, демонструючи, таким чином, виразніший ефект, ніж препарати порівняння пірацетам, чи цитиколін, чи семакс.

Отже, ПСГМ багата на нейроактивні пептиди, перспективні для створення новітніх НП. Не виключено, що у найближчому майбутньому буде створено струнку теорію пептидергічної нейропротекції. Проте наразі пошук нових пептидергічних нейропротекторів має багато у чому емпіричний або імовірнісний характер. Важливими є перевірка результатів експериментальних досліджень нових пептидергічних нейропротекторів та ноотропів у клінічних умовах та подальше постмаркетингове вивчення їх фармакологічних властивостей. Завдяки створенню та впровадженню у терапевтичну практику таких засобів, лікування тяжких органічних та функціональних уражень ЦНС поступово удосконалюється. Отже, пептидергічна нейропротекція є одним із ключових факторів поліпшення здоров'я населення нашої планети в умовах його поступового збільшення і зростання тривалості його життя.