

**ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРЕПАРАТ ACETYL-LYS-LYS-ARG-ARG-AMIDE
(КК-1), ГОМОЛОГ ЛАНКИ АКТГ₁₅₋₁₈, – ПЕРСПЕКТИВНИЙ
ОЛІГОПЕПТИДНИЙ НЕЙРОПРОТЕКТОР**

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

Нейропротекція – універсальний метод терапії функціональних та органічних уражень нервової системи. Експериментально нейропротекторні властивості встановлено для сотень фармакологічних засобів. Мала їх частина використовується у терапевтичній практиці і тільки одиниці мають доказову базу. Однак ефективність відомих нейропротекторних засобів (НЗ) залишається недостатньою, деякі з них чинять несприятливий вплив на організм. Тож пошук нових більш ефективних та безпечних НЗ є актуальним завданням сучасної науки.

Одним із напрямків створення нових НЗ є хімічна модифікація ендогенних біологічно активних сполук (БАС), що захищають організм від дії несприятливих факторів середовища та підтримують гомеостаз (гормони, медіатори, цитокіни тощо). Наприклад, шляхом циклізації гальмівного медіатора ЦНС γ -аміномасляної кислоти наприкінці 70-х рр. минулого сторіччя створено пірацетам – першого представника ноотропних засобів. Виявилося, що пірацетам виявляє виразні нейропротекторні властивості. Перспективним джерелом таких БАС є пептидергічна система головного мозку (ГМ), представлена сукупністю регуляторних полі- та олігопептидів. Починаючи з 40-х – 50-х рр. минулого сторіччя на їх основі створюються нейроактивні засоби, здатні стимулювати когнітивні функції ЦНС, відновлювати життєздатність пошкоджених нейронів, оптимізувати енергетичний та пластичний обмін ГМ відповідно до його функціональних потреб. Нині увагу науковців привертає адренкортикотропін як потенційне джерело нейропротекторних олігопептидів.

У НДІ особливо чистих біопрепаратів (Санкт-Петербург) створено низку тетрапептидів, гомологічних первинній амінокислотній послідовності АКТГ₁₅₋₁₈. Молекула кожного з них у своєму складі містить одну або дві невластиві організму людини амінокислоти – D-лізин і/або D-аргінін. Це забезпечує відносно тривалу дію пептидів та специфічний профіль нейротропної активності. Усі вони нетоксичні та позбавлені гормональної активності АКТГ. Свою ефективність пептиди виявляють у діапазоні доз 0,02 мг/кг-0,1 мг/кг за інтраназального(і/н) введення.

Експериментально встановлено виразні нейропротекторні властивості тетрапептидів. Найефективнішим є пептид КК-1 – acetyl-D-Lys-Lys-Arg-Arg-amide. КК-1 значно підвищує стійкість ГМ та серця до гострої гіпоксії. Його антигіпоксичні властивості зростають зі збільшенням дози. Також олігопептидний нейропротектор КК-1 захищає ГМ від ішемії. На моделях гострої церебральної ішемії та ішемії-реперфузії ГМ встановлено здатність КК-1 значно підвищувати виживаність тварин у гострий період патології, редукувати когнітивний та неврологічний дефіцит, що виникає на її тлі. Нейропротектор КК-1 нормалізує кровозабезпечення ГМ, попереджуючи розвиток синдрому невідновлення його кровотоку (no-reflow syndrome). Унаслідок цього значно зменшуються процеси нейродеструкції та нейроапоптозу – головних шляхів загибелі нейронів за гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Важливою ланкою нейропротекторної дії КК-1 є цитокін-опосередкована протизапальна активність за гострої церебральної ішемії:

зменшення експресії прозапальних цитокинів (фактору некрозу пухлин альфа та інтерлейкіну-1 бета) та підвищення – протизапальних (інтерлейкіну-4). За експериментального ГПМК у щурів КК-1 виявляє також нейротрофічні властивості. Препарат знижує оверекспресію фактору росту нервів (ФРН), що реактивно виникає у відповідь на ішемію. Результати досліджень нейропротекторної активності КК-1 верифіковано гістологічно. За ГПМК він статистично значущо зменшує кількість пошкоджених нейронів в корі великих півкуль та мозочку, знижує ознаки дистрофії нейрокитів, нормалізує цитоархітектоніку кори ГМ, чинить протинабрякову дію.

Окрім того, олігопептидний нейропротектор КК-1 виявляє виразні ноотропні властивості. Він стимулює мнестичні функції щурів, ефективно усуваючи скополамінову амнезію. Свій позитивний мнемотропний вплив чинить на усі 3 фази пам'яті (введення інформації, фіксація та відтворення пам'ятного сліду). На моделях ГПМК та гіпоксичного прекодиціонування встановлено здатність КК-1 коригувати гіпомнезію, що виникає на тлі гіпоксичного та ішемічного ураження. Як у інтактних тварин, так і у тварин із церебральною ішемією, КК-1 стимулює когнітивні функції.

Нейропротекторні та ноотропні властивості КК-1 доповнюються його алко- та актопротекторною дією. Він виявляє м'які седативні та анксиолітичні властивості, зменшує реакцію тварин на стрес. За модельного пригнічення моноамінергічної трансмісії ГМ (резерпінова депресія) виявляє виразну антидепресантну дію. Вступає в антагонізм з кофеїном, який при введенні у високих дозах чинить анксио- та депресогенний вплив.

Нейропротекторна активність КК-1 виявляється також на моделі нейродегенеративного захворювання – хвороби Альцгеймера (ХА). У дозі 0,1 мг/кг за і/н введення КК-1 ефективно редукує амнезію, що виникає на тлі модельної патології. Антиамнестична активність КК-1 зберігається протягом тривалого терміну (упродовж більше 10 днів) та не зменшується із часом. За тестом екстраполяційного вивільнення встановлено здатність КК-1 стимулювати когнітивні функції щурів з моделлю ХА. Виявлено тенденцію до зменшення депресивної симптоматики тварин на тлі лікування нейропротектором КК-1. Фармакологічний препарат відновлює рівень 5-гідрокситриптаміну в ГМ, що знижується за ХА. Нормалізує енергетичний обмін шляхом нормалізації вмісту макроергічних сполук, зокрема АТФ. За модельної ХА олігопептидний нейропротектор КК-1 виявляє антиоксидантні властивості. Відновлює активність супероксиддисмутази та відновленого глутатіону, зменшує кількість продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тканині ГМ. Питання механізму нейропротекторної дії КК-1 за ХА залишається відкритим, оскільки виявилось, що препарат не впливає безпосередньо на активність ацетилхолінестерази та не сприяє накопиченню ацетилхоліну в тканині ГМ.

Таким чином, фармакологічний препарат КК-1 представляє собою перспективний НЗ зі сприятливим психофармакологічним профілем. Доцільним є його подальше експериментальне та клінічне вивчення. Застосування КК-1 у терапевтичній практиці, на нашу думку, можливе за такими напрямками: а) для розширення меж «терапевтичного вікна» в перші години після ГПМК; б) для доповнення базової терапії цереброваскулярних та нейродегенеративних захворювань як вторинний нейропротектор; в) як ноотропний та актопротекторний засіб за функціональних розладів нервової системи; г) як засіб, що регулює метаболізм ГМ відповідно до його функціональних потреб за екстремальних станів (гіпоксії, фізичного та розумового перенавантаження). Як представник нейроактивних олігопептидів, КК-1 представляє інтерес для фундаментального вивчення механізмів пептидергічної регуляції функціонування ГМ та визначення його здатності відновлюватися після тяжких функціональних та органічних уражень.