

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь

Нейропептиди та їхнє місце в лікуванні захворювань нервової системи (частина I)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: нейропептиди, нервова система, патологія, лікування

Нейроактивні пептиди (нейропептиди, НП) – біологічно активні сполуки (БАС), що синтезуються нервовими клітинами й беруть участь у регуляції їхніх фізіологічних і патологічних процесів (експресії генів, синтезі білка, між- та внутрішньоклітинному сигналіngu, синаптогенезі, нейрональній пластичності, регуляції кровообігу тощо) [1]. НП є високоактивними речовинами, що в тканинах діють у фемто- (10^{-15}) та пікомольних (10^{-12}) концентраціях. Вони є джерелом створення лікарських засобів (ЛЗ) різноспрямованого спектра дії. Приклад – антигіпертензивні ЛЗ, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Першими інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту були пептидні фрагменти ангіотензину I *Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro* та *Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His*. Незважаючи на значну модифікацію структури нових представників цього класу ЛЗ, більшість з них зберігають пептидну природу [1].

З початком фармакологічного вивчення НП їхній вплив на вищу нервову діяльність пов'язували з реалізацією власної гормональної функції (підвищенням артеріального тиску та покращенням мозкового кровообігу – для вазопресину, стимуляцією функції наднирників – для кортикотропіну). Згодом це припущення було спростовано [2]. Уже в ранніх працях корифеїв вивчення нейроактивних пептидів – групи нідерландських учених під керівництвом Д. де Віда, а також російських учених під керівництвом І. П. Ашмаріна встановлено, що ці БАС наділені внутрішньою активністю особливого характеру, яка відрізняється за меха-

нізмом як від дії класичних медіаторів, так і гормонів. Першою суттєвою відмінністю НП є їхня кінетика – період напіврозпаду складає в середньому 20 хв, тим часом як для класичних нейромедіаторів цей показник становить понад 5 мс [3]. По-друге, НП депонуються й виділяються в спеціалізованих везикулярних утвореннях – везикулах зі щільним ядром (*dense core vesicles*), які локалізовані не лише в аксональних терміналях, але й на рівні дендритів і нейрональної соми. Це дозволяє пептидергічним нейронам ефективно модулювати активність практично всіх нейротрансмітерних систем [3]. Крім того, НП є важливим компонентом системи експресії генів. Їхня фізіологічна функція полягає в регулюванні активності основних і специфічних факторів транскрипції генів, що виявляється впливом на базальну експресію генів, онтогенез, відповіді на позаклітинні подразники та зміни зовнішнього середовища, а також клітинний цикл [4]. Таким чином, за важливістю виконуваних функцій регуляторні НП можна порівняти хіба що з нуклеїновими кислотами – ДНК і РНК.

Із середини ХХ сторіччя здійснювалися спроби створити на основі НП ЛЗ, що відновлювали б функціональну активність нервової системи за/після дії несприятливих чинників. Перші такі препарати – сайлерт і скотофобін (*H-Ser-Asp-Asn-Asn-Gln-Gln-Gly-Lys-Ser-Ala-Gln-Gln-Gly-Gly-Tyr-NH₂*) – очищені витяжки з нервової тканини тварин. Вони стимулювали синтез нейрональної РНК і сприяли розвитку моторних навичок у тварин без попереднього навчання [2]. Це були одні з перших засобів для лікування деменції, використання котрих у людини, однак, було безуспішним. Із розвитком аналітичних методів визначення структури та

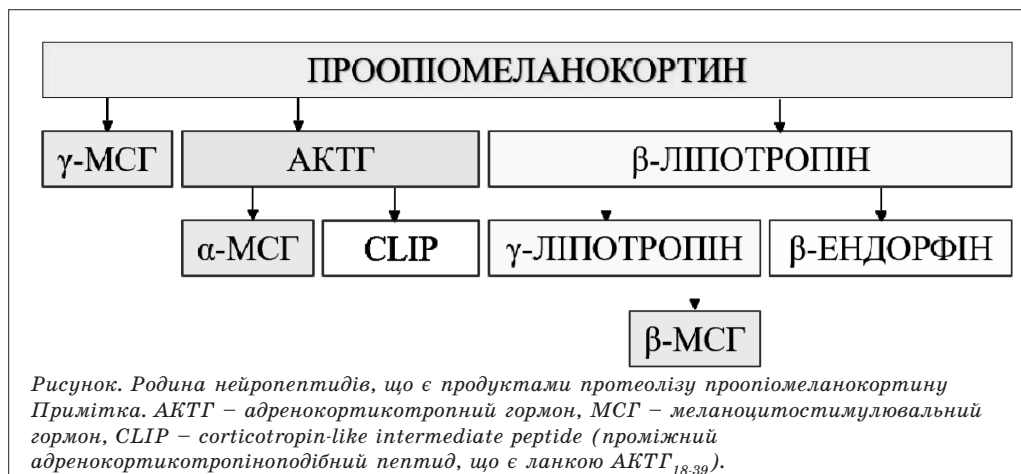
виділення БАС, перш за все радіоімунного аналізу, почала зростати кількість відомих НП і робіт, присвячених їхньому вивченню. Сьогодні відомо декілька сотень лінійних і циклічних НП [5].

Першими НП, структуру яких вдалося встановити, є **лейцин-** (*Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu*) і **метіонін-енкефаліни** (*Tyr-Gly-Gly-Phe-Met*). Ці ендогенні опіоїди, а також меланокортини адренкортикотропний гормон (АКТГ), α -, β - та γ -меланоцитостимулювальні гормони (МСГ) і β -ліпотропний гормон є дериватами проопіомеланокортину (ПОМК), що складається з 241 амінокислоти (АК) (рисунок) [6]. Продукти біодеградації ПОМК є високоактивними НП.

Енкефаліни й ендорфіни виявляють не лише аналгетичні властивості. Взаємодіючи з різними підтипами опіоїдних рецепторів і модулюючи активність багатьох інших, ці НП впливають на поведінку тварин, їхні когнітивні функції та емоційний стан. Наразі виконуються спроби використовувати опіоїдні пептиди для нейропротекції. Для проникності крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) їх конденсують з фентанілом (препарати LYS436, LYS739 та LYS416) [7] чи синтезують ГЕБ-проникні селективні агоністи δ -опіоїдних рецепторів (препарат TAN-67, що є [D-Ala², D-Leu⁵]-енкефаліном) [8]. Вони зменшують об'єм інфаркту в корі головного мозку (ГМ), стріатумі та гіпокампі за церебральної ішемії-реперфузії в щурів, індукуючи TrkB/MAPK (tyrosine kinase B/mitogen-activated

protein kinase) сигнальний каскад. З огляду на найновіші дані, перспективним є використання синтетичних аналогів **кіоторфіну** (*Tyr-Arg*) і **неокіоторфіну** (*Thr-Ser-Lys-Tyr-Arg*), які за відсутності аналгетичної активності стимулюють рилізінг опіоїдних пептидів, що зменшують зону інфаркту за гострих порушень мозкового кровообігу (ПМК).

Серед інших опіоїдів відомими виразним мнемотропним впливом є **динорфіни** (наприклад, **динорфін А**, *Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys*). Нейрони, що їх експресують, розташовані переважно в гіпокампі, амигдалі та гіпофізі. Свої функції ці пептиди реалізують здебільшого через κ -опіоїдні рецептори (КОР) [9]. Їхній ефект виявляється стимуляцією деяких видів коротко- та довготривалої пам'яті, зокрема, на негативні подразники (aversive memory) та просторової пам'яті (spatial memory). Іншим наслідком взаємодії динорфіну та дериватів продинорфіну з КОР є модуляція глутаматергічної нейротрансмісії та протисудомна активність в експерименті [10]. Нейропсихотропний потенціал динорфінів включає також контроль психоемоційної реакції (відповідь на стрес, формування депресивних розладів), апетиту та циркадних ритмів, регуляції температури тіла, а також механізмів розвитку адиктивних порушень [3]. В огляді Cai and Ratka [11] обговорюється роль δ -опіоїдних рецепторів (ДОР) у реалізації β - та γ -секретазного шляхів метаболізму білка-



попередника амілоїду – каскадів утворення β-амілоїдного білка (β-АБ) за хвороби Альцгеймера (ХА). Значно зменшуючи в цьому разі гіперфосфорилювання тау-протеїну, деякі антагоністи ДОР можуть бути ефективними засобами боротьби з ХА [11].

Іншою групою продуктів біодеградації ПОМК є меланокортини. Вони представлені МСГ (α-, β- і γ-МСГ) і АКТГ. Ці пептиди утворюються шляхом «нарізання» молекули ПОМК ендогенними пептидазами по тих позиціях, де знаходяться *Lys-Arg* послідовності. Єдиною такою послідовністю АКТГ, що не є маркером для пептидаз, є ланка АКТГ₁₅₋₁₈ – *Lys-Lys-Arg-Arg*. Окрім того, специфічна *Lys-Arg* послідовність зустрічається в структурі багатьох інших нейроактивних олігопептидів (кортиколіберин, грелін, ноцицептин, каллідін, матриксний Gla-протеїн тощо). АКТГ – лінійний олігопептид з 39 АК (*H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Leu-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe-OH*), який виконує гормональну, нейротрансмітерну, нейромодуляторну функції та є ростовим фактором нервової тканини [6]. У 1950-х роках його використовували як протиревматичний засіб. Згодом розпочався випуск протизапального препарату синактен, що являє собою АКТГ₁₋₂₄. Спочатку протизапальну активність АКТГ пов'язували зі стимуляцією рилізину глюкокортикоїдів, згодом з'ясувалося, що АКТГ і його деривати виявляють власні протизапальні властивості, пов'язані з пригніченням активності транскрипційного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-b), який контролює експресію понад 100 цитокінів, їхніх рецепторів, хемокінів, молекул адгезії формених елементів крові, факторів проникності судинної стінки тощо [12]. Натепер вважають, що протизапальні властивості дериватів АКТГ і α-МСГ частково зумовлюють їхні нейропротекторні властивості за ПМК, ХА, паркінсонізму, черепно-мозкової травми (ЧМТ), травми спинного мозку [13, 14]. Починаючи з 1970-х років розпочалося вивчення АКТГ та його фраг-

ментів як біомолекул, що беруть участь у когнітивних процесах, зокрема, регулюванні пам'яті. Досліджували ноотропні та нейропротекторні властивості як самого АКТГ, так і його фрагментів АКТГ₁₋₂₄, АКТГ₁₋₁₆, АКТГ₁₋₁₀, АКТГ₅₋₁₀, АКТГ₄₋₇, АКТГ₄₋₁₀, АКТГ₇₋₁₆, АКТГ₅₋₂₄, АКТГ₄₋₂₃ тощо [15, 16]. Натепер досліджено властивості близько 100 дериватів меланокортинів, існує близько 10 препаратів, що взаємодіють з меланокортиновими рецепторами, випущених на ринок або таких, що знаходяться на останніх стадіях клінічних досліджень [17]. Одним з найвідоміших препаратів цієї групи є нейропротекторний і ноотропний гептапептид **Семакс**, створений на основі послідовності АКТГ₄₋₇ (*Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*).

Молекула АКТГ тропна до всіх 5 підвидів меланокортинових рецепторів (MCRs₁₋₅), але лише для MCR₂ єдиним лігандом є АКТГ. Стимуляція MCR₂, розташованих у корковому шарі надниркових залоз, сприяє утворенню та виділенню кортикостероїдів (гормональна функція АКТГ). Мінімальним фрагментом АКТГ, необхідним для зв'язування з рецептором, є послідовність АКТГ₁₅₋₁₈ *Lys-Lys-Arg-Arg* [6]. За посередництва інших MCRs реалізуються нейро- та імунотропні властивості пептиду. Меланокортинові рецептори належать до суперсімейства G-білокпов'язаних семиспиральних трансмембранних рецепторів [6]. Нейропсихотропні властивості меланокортинів опосередковуються локалізованими в ЦНС МС₃- і МС₄-рецепторами. Цитозольні компоненти цих рецепторів представлені *Gs*-, *Gi/o*-, та *Gq/11*-білками. Ліганд-рецепторна взаємодія з MCRs запускає низку внутрішньоклітинних каскадів, зокрема тих, що відіграють вагомую роль у процесах нейрорепарації та нейрогенезу. Група італійських учених під керівництвом D. Giuliani активно розвиває напрям меланокортинової нейропротекції. Розроблено підходи до використання міметиків МС₄-рецепторів як засобів боротьби з ішемічним інсультом, субарахноїдальним та внутрішньомозковим крововиливом, ЧМТ, ХА, нейродегенерацією з тільцями Леві, дегенерацією мотонейронів,

дем'єлінізацією периферичних нервів, хворобою Гантінгтона, травмою спинного мозку тощо [18].

Серед олігопептидних гормонів виразні нейропсихотропні властивості виявляють **окситоцин** (ОКС, циклічний Cys_1-Cys_6 *nonapeptid* $H_2N-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asp-Cys-Pro-Leu-Gly-NH_2$) і **вазопресин** (ВАЗ, циклічний Cys_1-Cys_6 *nonapeptid* $H_2N-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-Arg-Gly-NH_2$) [19, 20], що синтезуються нейросекреторними клітинами супраоптичного (СОЯ) та паравентрикулярного ядер (ПВЯ) мозку й є також нейромедіаторами та нейро модуляторами [21]. Відомий 1 тип окситоцинових (ОТ) та 2 типи вазопресинових рецепторів – V_1 (V_{1A} , V_{1B}) і V_2 [6]. ОКС вважають «гормоном материнства», оскільки його головну психотропну функцію пов'язують з формуванням материнської поведінки під час вагітності та після народження дитини. Також ОКС важливий для реалізації поведінки, спрямованої на утворення пар між статевими партнерами (*couple-bonding behavior*). У роботі [3] про вплив ОКС на сексуальну поведінку йдеться так: «як у жінок, так і чоловіків, концентрація ОКС в плазмі крові підвищується під час оргазму та сексуального збудження. Введення ОКС у *ventral tagmental area* супроводжується ерекцією статевого члена у самців (через взаємодію з допамінергічною системою), а інтраназальне введення самкам посилює їх статевий потяг».

У подальших дослідженнях встановлено вагомий вплив ОКС на формування поведінки у соціальних видів тварин, зокрема, у людини. З'ясовано також, що цей нейрональний *nonapeptid* є важливим регулятором психоемоційного стану. Наразі ОКС вважають чи не найголовнішою біохімічною детермінантою соціальної поведінки вищих тварин. У наведеному вище огляді підкреслюється роль ОКС як фізіологічного чинника соціальної взаємодії: «Фактично, ОКС сприяє соціалізації у випадку сприятливого соціального середовища та оборонній поведінці, якщо останнє є небезпечним. Ефект позитивної взаємодії є присутнім навіть за умови введення ОКС особам з неспри-

ятливим попереднім досвідом. Також гострі психофізіологічні стресорні стимули підвищують концентрацію ОКС у плазмі крові. Масив даних вказує на те, що ОКС відіграє роль анксиолітика та приглушує нейроендокринну відповідь гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи на стрес» [3]. Дослідження фармакологічних властивостей ОКС від 1970-х років до наших днів значно еволюціонували від спроб використання ОКС як ноотропного й нейропротекторного агента до засобу регулювання соціо-емоційної інтеракції [22–27]. Вивчали можливість корекції набряку мозку, гострих ПМК, ранніх стадій ХА, синдрому Корсакова, ЧМТ та інших патологій ЦНС [28–30]. Наразі саме найбільші сподівання щодо терапевтичного потенціалу ОКС відносяться до можливостей корекції соціофобії, адиктивних захворювань, тривожних і депресивних розладів, аутизму та негативної симптоматики шизофренії (табл. 1) [31, 32].

ВАЗ та ОКС беруть участь у функціонуванні оперантного, імітаційного (обсерваційного) запам'ятовування [32, 33], коротко- та довготривалої, просторової та непросторової [34], вербальної та невербальної пам'яті [35], а особливо пам'яті, пов'язаної з емоційно навантаженими тригерами [36]. ВАЗ завдяки нейропротекторним і ноотропним властивостям може бути ефективним за ХА, інсульту, паркінсонізму, порушень пам'яті різного генезу, шизофренії [37–44] (табл. 2). У роботах [45, 46] продемонстровано залучення V_{1B} -рецепторів до лікувального ефекту ВАЗ у разі порушень пам'яті за ХА. За клінічних умов агоніст V_2 -рецепторів 1-дезаміно-[D-Arg⁸]-вазопресин зменшує порушення больової, температурної й тактильної чутливості, покращує мовлення, редукує депресивну поведінку в пацієнтів з інсультом [37, 47].

Близькоспорідним до рецепторів ВАЗ і ОКС є рецептор **нейропептиду S** (НПС, *Ser-Phe-Arg-Asn-Gly-Val-Gly-Ser-Gly-Val-Lys-Lys-Thr-Ser-Phe-Arg-Arg-Ala-Lys-Gln*). У генетичних дослідженнях встановлено, що мутації рецептора НПС 1 типу (NPSR1) виявляються подекуди 10-разовим збільшенням тривожнос-

Основні фармакологічні ефекти окситоцину за експериментальних і клінічних умов

Дизайн дослідження	Результат
Дослідження тривожності в темно-світлій камері та піднесеному хресто-подібному лабіринті за введення в паравентрикулярні ядра ГМ.	Виразне зниження тривожності, опосередковане активацією ERK 1/2 – кінази СОЯ та ПВЯ гіпотоаламуса.
10-денне внутрішньоочеревинне введення перед виконанням плавального тесту Порсолта (ПТП) або тесту підвищення за хвіст у мишей.	Антидепресантна активність – зниження іммобілізації мишей у ПТП та тесті підвищення за хвіст.
Тест вивченої безпорадності (ТВБ) у мишей за п/ш введення.	Антидепресантна активність – зниження похибок при виконанні ТВБ у мишей.
Тест гіперактивності гризунів, спричиненої кокаїном.	Антагонізм зі стимулювальним ефектом кокаїну.
Тест формування залежності від морфіну або героїну в гризунів.	Значне зниження залежності від морфіну, збільшення само-введення морфіну або героїну та пом'якшення симптомів абстиненції.
Перевірка больової чутливості шурів у тесті «гарячої пластини» у разі безпосереднього введення в амігдалу та прилегле ядро.	Антиноцицептивний ефект – дозозалежне збільшення латентного часу відсмикування кінцівок від гарячої пластини.
Інтраназальне введення протягом 7 місяців (8, 16 або 24 МО/доза) 8 хлопчикам 10–14 років з аутизмом.	Покращання соціальної взаємодії дітей, зменшення кількості та тривалості повторюваних рухів, відсутність побічної дії ОКС.
Інтраназальне введення протягом 8 тижнів 40 пацієнтам 18–50 років з шизофренією (у дозі 20–40 МО/доза) на тлі терапії рisperидоном.	Поліпшення мнемонічних функцій хворих (зокрема, оперативної пам'яті), збільшення щільності міжнейрональних зв'язків між дорсолатеральною префронтальною корою та передньою поясною корою.
Інтраназальне введення (24 МО/доза) 16 хворим на ПТСР.	Дозозалежне підвищення рівня емоційного розпізнавання, емпатії, почастішання згадування позитивних епізодів життя.
Інтраназальне введення 37 корейським чоловікам у дозі 32 МО або 40 МО.	
Визначення мнемотропних властивостей ОКС у діапазоні доз 10–24 МО в разі інтраназального введення здоровим добровольцям у тестах із емоційно нейтральними та емоційно забарвленими стимулами	Покращання довготривалої пам'яті в разі запам'ятовування емоційно навантажених символів, відсутність впливу – у разі запам'ятовування емоційно нейтральних стимулів

ті в гризунів, а інтрацеребральне введення цього нейропептиду ліквідує це порушення. Використання бензодіазепінових транквілізаторів за таких умов є неефективним. У зв'язку з цим, паралельно з системою ГАМК, систему НП S наразі вважають домінантною у формуванні тривожних порушень і

посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [48].

Відомими є нейропсихотропні властивості гіпоталамічних рилізінг-факторів (перш за все, тироліберину та соматостатину). **Тироліберин** (тиротропінрилізінг гормон, ТРГ) є трипептидом *L-pGlu-L-His-L-Pro-amide*, тоді як

Основні фармакологічні ефекти вазопресину за експериментальних і клінічних умов

Дизайн дослідження	Результат
<p>Механічне пошкодження сенсомоторної зони неокортексу лівої та правої півкуль у щурів.</p> <p>Інтрацеребровентрикулярне введення аргінін-вазопресину щурам на тлі токсичності, зумовленої $\beta_{(25-35)}$-АБ.</p> <p>15 хворих на інсульт і 21 хворий на хворобу Паркінсона або паркінсонізм (різного генезу).</p> <p>42 хворих на інсульт у резидуальному періоді з різного ступеня депресивними розладами.</p> <p>Хворі з розладами пам'яті різного генезу.</p> <p>13 хворих на шизофренію з виразними проявами негативної симптоматики.</p> <p>40 хворих на шизофренію (> 2 років) на тлі базової терапії рisperидоном</p>	<p>Зменшення моторного дефіциту, відновлення рухової активності контрлатеральних кінцівок у 2,7–4,7 разу краще за тварин, що не отримували лікування.</p> <p>Попередження електрофізіологічних порушень нейронів CA₁ зони гіпокампа щурів, викликаних $\beta_{(25-35)}$-АБ.</p> <p>Підвищення сили м'язового скорочення паретичних кінцівок у 67 % понстінсультних хворих з дискінезіями легкого ступеня; зниження тремору спокою та дії, м'язової ригідності, брадикінезії та гіпокінезії, постуральної нестійкості в 73 % пацієнтів з ХП та паркінсонізмом.</p> <p>Позитивний ефект у 93 % хворих на розлади, покращання настрою ($p < 0,05$), загальної активності та працездатності ($p < 0,05$), нормалізація сну ($p < 0,05$), зменшення психомоторної загальмованості та збільшення мовної та рухової активності, прискорення мислення та відновлення уваги ($p < 0,05$); ефект курсового введення ВАЗ тривав не менш ніж 0,5 року.</p> <p>Оптимізація короткотривалої пам'яті в хворих на деменцію альцгеймерівського типу, пацієнтів з корсаківським синдромом на тлі хронічного алкоголізму та в хворих з посттравматичною амнезією.</p> <p>Значне зниження проявів негативної симптоматики в хворих на шизофренію, зменшення депресивної патології в більшості пацієнтів; тривалість позитивної динаміки склала 2–4 тижні після курсу ВАЗ.</p> <p>Доповнення рisperидонової терапії хронічної шизофренії інтраназальним спреєм ВАЗ значно редукує негативну та загальну психопатологічну симптоматику (не менше ніж 8 тижнів); вплив на депресивний стан пацієнтів та екстрапірамідні розлади статистично не відрізняється від терапії одним лише рisperидоном</p>

соматостатин (ССТ) представлений двома формами – циклічним тетрадекапептидом *H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH* (ССТ-14, цикл між Cys³ та Cys¹⁴) і циклічним октакозапептидом (ССТ-28, *H-Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH*, цикл між Cys¹⁷ та Cys²⁸). Актив-

ність олігопептидів не обмежується гормональними функціями [9, 10]. Відомий нейро модулювальний вплив ТРГ на допамін-, серотонін-, ацетилхолін- та опіоїдергічну системи, а також нейротрансмітерна функція, опосередкована власними рецепторами (TRH₁ та TRH₂) [49]. Він має аналептичний (виразний антагонізм з наркотичною дією пентобарбіталу) [50], психостимулю-

вальний [49, 51], протисудомний [52], нейропротекторний (за ХА, ЧМТ, паркінсонізму та латерального аміотрофічного склерозу) ефекти [52–54], бере участь у терморегуляції (антагонізм з морфін-зумовленою гіпотермією), контролі моторної та когнітивних функцій [55, 56]. На основі ТРГ створено препарати, які проходять клінічні випробування як нейропротектори та ноотропи (Taltirelin), протиепілептичні (Montirelin) та аналептичні засоби (Azetirelin) [50, 57]. ССТ виявляє помірні анксиолітичні властивості при введенні мавпам у високій дозі (30–40 мг/кг) [58]. Основним видом негормональної фармакологічної активності ССТ та його фрагментів (ССТ₃₋₈, ССТ₉₋₁₄, ССТ₇₋₁₀) є ноотропна дія. При інтрацеребральному введенні гризунам він підвищує їхню моторну активність, покращує пам'ять у тестах пасивного та активного уникнення, водному лабіринті Morris, shuttle-box learning test [58, 59]. Основними групами ССТ-ергічних ліків є агоністи рецепторів ССТ (SMS-201995, агоніст SST₂, SST₃ та SST₅ підвидів) та індуктори його релізингу (препарати FK960 та FK962) [60, 61, 62]. Спектр нейродегенеративних захворювань, для яких запропоновано лікування аналогами ССТ, охоплює ХА, хворобу Паркінсона (ХП), хворобу Гантінгтона, латеральний аміотрофічний склероз [63–67].

Важливу роль у патогенезі низки захворювань ЦНС відіграють **вазоактивний інтестинальний пептид** (ВІП, *H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH₂*) і пептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза (pituitary adenylate cyclase activating peptide, PACAP). Їх розглядають як тканинні гормони, нейромедіатори, нейромоделюлятори, нейротрофічні та ендогенні нейропротекторні фактори. Свої функції ці пептиди реалізують через рецептори VPAC₁, VPAC₂ і PAC₁. ВІП та PACAP беруть участь у патогенезі запалення за органічних уражень ЦНС, депресії, аутизму, ХП і ХА [68–70]. У разі ХА вони запобігають β-АБ-зумовленій запальній реакції, зменшують апоптоз,

пригнічуючи каспазу-3 та -7 [71, 72], за ХП демонструють нейротрофічні, нейропротекторні, антиапоптотичні, протизапальні, антиоксидантні властивості, редукують моторні порушення [73, 74]. Нейропротекторний ефект ВІП і PACAP реалізується за посередництва фактора росту нервів (ФРН), системи цитокінів, хемокінів, нектин-1, activity-dependent neurotrophic factor та activity-dependent neuroprotective protein [75]. Створюються ліпофільні аналоги ВІП та PACAP, що проникають крізь ГЕБ [9].

Важливим представником нейроактивних пептидів є **субстанція Y** (*H-Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂*) [76]. Цей пептид вважають одним з факторів нейрогенезу, оскільки найбільша кількість матричної РНК, що кодує його синтез, знаходиться у субвентрикулярних і субгранулярних зонах зубчастої звивини гіпокампа – найважливішому осередку утворення нових нейронів у ГМ дорослих [77, 78]. *In vitro* він стимулює нейрогенез у CA₁ і CA₃ зонах гіпокампа, підвищуючи кількість як β-тубулін-позитивних (нейрональних), так і GFAP-позитивних (гліальних) клітин [79]. Нейропроліферативний ефект субстанції Y опосередкований Y₁ рецепторами, що встановлено на лінії Y₁-негативних мишей. Субстанції Y властиві потужні стреспротекторні, анксиолітичні та антидепресантні властивості [80, 81]. Запропоновано її інтраназальне (і/н) використання для лікування ПТСР і деяких афективних синдромів [82, 83]. У разі активації Y₂-рецептора зменшується β-АБ-зумовлене порушення когнітивних функцій за ХА, зростає число функціонально повноцінних нейронів у substantia nigra та активність тирозингідроксилази за ХП, збільшується кількість білків-переносників допаміну [84, 85]. Захисні властивості субстанції Y реалізуються за посередництва РІЗК/АКТ/mTOR сигнального каскаду, який є спільним з метаболічними шляхами деяких нейротрофінів (ФРН і мозкового нейротрофічного фактора) [86].

З огляду на одну з ключових ролей у забезпеченні енергетичного метаболізму, сну та стану неспання, стрес-реакції, системи винагороди, значну увагу привертає система **орексинів**. Вона представлена **орексином А** (*pGlu-Pro-Leu-Pro-Asp-Cys-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Cys-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂* (цикл між Cys₆-Cys₁₂, Cys₇-Cys₁₄) та **орексином В** (*H-Arg-Ser-Gly-Pro-Pro-Gly-Leu-Gln-Gly-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Ala-Ser-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Met-NH₂*) [6]. Рецепторами цих НП є G-білок-пов'язані рецептори орексину 1 (OX₁) і 2 (OX₂). Орексинергічні нейрони в кількості декількох тисяч розташовані в перифорнікальній області, дорсомедіальному та латеральному гіпоталамусі (ЛГ), проєціюючи свої волокна на більшість регіонів ГМ (кору, амигдалу, базальні ядра, таламус, гіпокамп) [87]. Терапевтичний потенціал агоністів OXRs полягає а запобіганні нарколепсії/катаlepsії, корекції інсомнії та адиктивних захворювань. Одним з перших дуальних антагоністів OX_{1/2} рецепторів, затверджених FDA для лікування інсомнії, є Суворексант (Belsomra®). Селективні блокатори OX₁ рецепторів є ефективними засобами ослаблення адиктивної поведінки в разі зловживання етанолом, нікотинном. Негативна регуляція OX₁ рецепторів значно ослаблює тривожну реакцію на стрес [87]. Таким чином, ЛЗ створені на основі блокаторів OX₁ рецепторів, мають великий потенціал для терапії тривоги, алкоголізму та нікотинової залежності.

За вивчення біохімічних змін мозку на тлі дії деяких психостимуляторів на початку 1990-х років відкрито новий поліпептид – білок, **транскрипція якого регулюється кокаїном та амфетаміном (cocaine and amphetamine regulated transcription peptide, CART peptide)** [88]. У ЦНС нейрони, що експресують CART, колокалізовані з іншими, які продукують нейротрансмітери та пептиди, задіяні в регулюванні харчової поведінки, зокрема, з меланін-концентрувальним гормоном у дорсомедіальному ядрі та ЛГ, кортиколіберинном у

ПВЯ та α-МСГ в аркуатному ядрі. Встановлено виключну роль цього НП та його дериватів (зокрема, CART₄₂₋₈₉) у регуляції апетиту [89]. CART і його гомолог CART₄₂₋₈₉, що зустрічається у деяких видів ссавців як самостійна біомолекула, є потужними анорексигенними агентами. На відміну від ефекту психостимуляторів і центральних аноректиків типу фепранону, сибутраміну й фенфлураміну, заснованого на пригніченні центру голоду та стимуляції центру насичення, механізм анорексигенної дії пептиду CART є набагато більш диверсифікованим і безпечним. Він включає підвищення термогенезу та енерговитрат за центральними механізмами, посилення формування моноамін- та холецистокінін-опосередкованого почуття насичення, редукування застою шлунково-кишкового тракту тощо. Зважаючи на непроникність пептиду CART через ГЕБ, ведеться пошук його коротколанцюгових гомологів, придатних для клінічного використання з метою корекції надлишкової маси тіла та булімії [90].

В оглядовій роботі [91] показано, що анорексигенний ефект пептиду CART пов'язаний з його антиадиктивними властивостями, оскільки реалізується в разі залучення допамінергічної мезолімбічної системи винагороди. Також у дослідях *in vivo* продемонстровано, що пептид CART у вигляді інтрацеребровентрикулярних мікроін'єкцій чинить антидепресантний і протитривожний ефекти за розладів, спричинених надмірним споживанням психоактивних речовин амфетамінового ряду та відміною вживання етанолу [92, 93]. Таким чином, перспективним є використання цього пептиду в наркології для удосконалення терапії залежності від психостимуляторів.

Оскільки в реалізації ефектів пептиду CART задіяні такі внутрішньоклітинні шляхи месенджерингу, як extracellular signal-related kinase (ERK1/2), cyclic AMP response element binding protein (CREB) і MAPK, які опосередковують, зокрема, дію нейротрофінів, встановлено нейропротекторні властивості пептиду CART [89, 94]. На низці моделей глобальної та фокаль-

ної ішемії, гіпоксії, глутаматної ексайтотоксичності та глюкозно-кисневої депривації нейронів ГМ продемонстровано високу захисну активність його гомологів (CART₅₅₋₁₀₂, CART₄₂₋₈₉ і CART₄₉₋₈₉) [95–97]. Вивчаються можливості застосування пептиду CART для терапії шизофренії [96].

Серед регульовальних олігопептидів вищих тварин одне з чільних місць посідає БАС, у назві якої віддзеркалено домінуючу фармакологічну активність – нейтропротекторну – **activity-dependent neuroprotective peptide** (NAP, *Asn-Ala-Pro-Val-Ser-Ile-Pro-Gln*). Наразі FDA розглядає можливість використання

пептиду NAP під торговою назвою Davunetide® як засобу для лікування нейрокогнітивного розладу, прогресуючого супрануклеарного паралічу, шизофренії та фронтотемпоральної деменції [98–103]. Спектр фармакологічної активності пептиду наведено в таблиці 3.

Виразні нейротропні властивості притаманні багатьом іншим НП, зокрема, **субстанції Р, пептиду, що індукуює дельта-сон (delta sleep-inducing peptide), тафцину, нейротензину, глюкагоноподібному пептиду 1 (Glukagon-like peptide 1)** тощо [104, 105]. Шляхом «деорфанізації» низки G-білок-пов'язаних

Таблиця 3

Основні фармакологічні властивості activity-dependent neuroprotective peptide за експериментальних умов

Дизайн дослідження	Результат
Експериментальна таупатія в мишей (модель фронто-темпоральної деменції), β-амілоїд-індукована модель хвороби Альцгеймера в мишей.	Редукція рівня гіперфосфорильованого тау-протеїну та нейрофібрилярних волокон, екстрацелюлярних β-амілоїдних агрегатів, покращання когнітивних функцій.
Модель ішемічного інсульту в щурів (необоротна оклюзія середньої мозкової артерії).	Зменшення проявів нейроапоптозу (цитохром С-індукованого, зниження рилізину проапоптотичної каспази-3).
Допамінова нейротоксичність, оксидативний стрес у substantia nigra, вичерпання пулу глутатіону, церебральна гіпер-альфасину-клеїнопатія (модель нейродегенерації за типом паркінсонізму).	Зменшення дискінезії в тесті покровокового подолання містка та рівня α-синуклеїну, резистентного до протеїнази К у s. nigra.
Модель шизофренії в мишей (трансгенні stable tubule-only polyreptide-дефіцитні тварини).	Зниження гіперактивності мишей у тесті відкритого поля та покращання візуальної пам'яті.
Модель епілепсії, зумовленої інтрацеребральним введенням каїнової кислоти.	Зниження числа судом та нейродегенерації у CA ₃ зоні dentate gyrus).
Нейротоксичність, зумовлена інтрацеребральним введенням іботенової кислоти (неселективний міметик NMDA-рецепторів).	Зменшення нейродеструкції в усіх шарах кори головного мозку, загибелі преолігодендроцитів (ефект повністю відмінюється інгібіторами кінази фосфатидилінозитолу-3 та протеїнкінази В).
Модель мишачого фетального алкогольного синдрому.	Стимуляція закривання нервової трубки у плода, суттєве зменшення її дефектів.
Модель ретинальної ішемії.	Збільшення кількості ретинальних гангліонарних нейронів, що вижили.
Модель травматичної хвороби мозку в мишей	Підвищення виживаності тварин, зменшення набряку мозку, запальної реакції мозку (зокрема, зниження рилізину фактора некрозу пухлин α та mPNC рецепторів комплементу 3)

трансмембранних рецепторів встановлено вплив на поведінку, когнітивні та інші функції таких тканинних пептидів, як **холецистокінін, грелін, галанін, апелін** [5]. Новітні дані щодо пептидної регуляції ЦНС вказують на те, що пептидергічна система ГМ є високоінтегрованим комплексом, нейрони якого майже завжди експресують більше одного НП, тоді як кожен пептид виявляє плейотропний вплив на ЦНС. Шляхом модифікації структури багатьох ендогенних пептидів створено низку препаратів з оригінальним механізмом дії, 10–12 % яких впроваджено в практику терапії розладів нервової системи [106].

Висновок

Таким чином, нейропептиди – група важливих регулювальних біомолекул, що за фізіологічних умов та патології забезпечують функціонування центральної та периферичної нервової системи. Наразі виявлено високий терапевтичний потенціал низки нейроактивних пептидів, що є сприятливим фактором для удосконалення фармакотерапії захворювань нервової системи, зокрема, для розвитку напряму захисту нейрональної тканини від дії патологічних чинників (нейропротекції).

Порівняльний аналіз фармакологічних властивостей наявних та перспективних пептидергічних препаратів буде здійснено в другій частині огляду.

1. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-тє вид., перероб. і допов. – Київ : «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
2. Бахарев В. Д. Пептиды-регуляторы (Молекулярная регуляция мозга) / В. Д. Бахарев. – Москва : Знание, 1985. – 64 с.
3. Schwarzer C. 30 years of dynorphins – New insights on their functions in neuropsychiatric diseases / C. Schwarzer // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2009. – V. 123. – P. 353–3702.
4. Дубынина Е. В. Регуляция экспрессии нейротрофических факторов в гиппокампе крыс альфа-меланокортином и его аналогами: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: 03.00.13 физиология / Дубынина Е. В.; Институт молекулярной генетики РАН. – Москва, 2009. – 29 с.
5. Malavolta L. Peptides: Important Tools for the Treatment of Central Nervous System Disorders / L. Malavolta, F. R. Cabral // *Neuropeptides*. – 2011. – V. 45. – P. 309–316.
6. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*; ed. by S. Offermanns, W. Rosenthal. 2nd ed. – Berlin; Heidelberg; New York : Springer-Verlag, 2008. – 1505 p.
7. Enkephalin-Fentanyl Multifunctional Opioids as Potential Neuroprotectants for Ischemic Stroke Treatment / M. Islam, L. Yang, Y. S. Lee [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2016. – V. 22, Iss. 42. – P. 6459–6468.
8. δ -Opioid Receptor Activation Rescues the Functional TrkB Receptor and Protects the Brain from Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat / X. Tian [et al.] // *PloS One*. – 2013. – V. 8, Iss. 7. – P. e69252.
9. Borbély É. Neuropeptides in learning and memory / É. Borbély, B. Scheich, Z. Helyes / *Neuropeptides*. – 2013. – V. 47. – P. 439–450.
10. Kovacs S. Neuropeptides in epilepsy / S. Kovacs, M. C. Walker // *Neuropeptides*. – 2013. – V. 47, Iss. 6. – P. 467–475.
11. Cai Z. Opioid system and Alzheimer's disease / Z. Cai, A. Ratka // *Neuromolecular Medicine*. – 2012. – V. 14, № 2. – P. 91–111.
12. The Melanocortin System in Control of Inflammation / A. Catania [et al.] *The Scientific World Journal*. – 2010. – V. 10. – P. 1840–1853.
13. Melanocortins Protect Against Progression of Alzheimer's Disease in Tripletransgenic Mice by Targeting Multiple Pathophysiological Pathways / D. Giuliani [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2014. – V. 35. – P. 537–547.
14. Treatment of Cerebral Ischemia with Melanocortins Acting at MC4 Receptors Induces Marked Neurogenesis and Long-lasting Functional Recovery / D. Giuliani [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2011. – V. 122. – P. 443–453.
15. Вальдман А. В. Фармакология нейропептидов / А. В. Вальдман. – Москва : Наука, 1982. – 139 с.
16. Born J. ACTH and attention in humans: a review / J. Born, H. L. Fehm, K. H. Voight // *Neuropsychobiology*. – 1986. – V. 15, № 3–4. – P. 165–186.
17. Design and Biological Evaluation of Selective Melanocortin Drugs / K. McLeod [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2015. – V. 29, № 1. – P. 728–742.
18. Multiple beneficial effects of melanocortin MC4 receptor agonists in experimental neurodegenerative disorders: Therapeutic perspectives / D. Giuliani [et al.] // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – V. 148. – P. 40–56.
19. De Wied D. Long-term Effect of Vasopressin on the Maintenance of a Conditioned Avoidance Response in Rats / D. De Wied // *Nature*. – 1971. – V. 232. – P. 58–60.

20. De Wied D. The Influence of the Posterior and Intermediate Lobe of the Pituitary and Pituitary Peptides on the Maintenance of a Conditioned Avoidance in Rats / D. De Wied // International Journal of Neuropharmacology. – 1965. – V. 4. – P. 157–167.
21. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology; ed. by Abel Lajtha, R. Lim. 3rd ed. – New York : Springer, 2006. – 681 p.
22. Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2 activation: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus / A. Blume [et al.] // European Journal of Neuroscience. – 2008. – V. 27. – P. 1947–1956.
23. Oxytocin and a C-terminal derivative (Z-prolyl-D-leucine) attenuate tolerance to and dependence on morphine and interact with dopaminergic neurotransmission in the mouse brain / G. L. Kovács [et al.] // Neuropharmacology. – 1985. – V. 24, Iss. 5. – P. 413–419.
24. Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. Modabbernia [et al.] // CNS Drugs. – 2013. – V. 27, № 1. – P. 57–65.
25. Neumann I. D. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors / I. D. Neumann, R. Landgraf // Trends in Neurosciences. – 2012. – V. 35, № 11. – P. 649–659.
26. Slattery D. A. Oxytocin and Major Depressive Disorder: Experimental and Clinical Evidence for Links to Aetiology and Possible Treatment / D. A. Slattery, I. D. Neumann // Pharmaceuticals. – 2010. – V. 3. – P. 702–724.
27. Oxytocin and opioid addiction revisited: old drug, new applications / P. Zanos [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2018. – V. 175. – P. 2809–2824.
28. De Wied D. Behavioral Effects of Pituitary Peptides / D. De Wied // Acta Physiologica Polonica. – 1977. – V. 28, № 15. – P. 77–91.
29. Jennekens-Schinkel A. A Clinical Trial with Desglycinamide Arginine Vasopressin for the Treatment of Memory Disorders in Man / A. Jennekens-Schinkel, A. R. Wintzen, J. B. Lanser // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 1985. – V. 9. – P. 273–284.
30. DGAVP (Org 5667) in Early Alzheimer's Disease Patients: An International Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter trial / E. C. Wolters [et al.] // Neurology. – 1990. – V. 40. – P. 1099–1101.
31. Heinrichs M. Oxytocin, Vasopressin and Human Social Behavior / M. Heinrichs, B. von Dawans, G. Domes // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2009. – V. 30. – P. 548–557.
32. Sarnyai Z. Oxytocin in Learning and Addiction: From Early Discoveries to the Present / Z. Sarnyai, G. L. Kovács // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. – 2014. – V. 119. – P. 3–9.
33. Grundwald N. J. Sex-dependent Effects of Prenatal Stress on Social Memory in Rats: A Role of Differential Expression of Central Vasopressin-1a Receptors / N. J. Grundwald, D. P. Benitez, P. J. Brunton // Journal of Neuroendocrinology. – 2015. – V. 28. – P. 141–155.
34. Vasopressin/oxytocin-related Peptides Influence Long-term Memory of a Passive Avoidance Task in the Cuttlefish, *Sepia Officinalis* / I. Bardou [et al.] // Neurobiology of Learning and Memory. – 2010. – V. 93. – P. 240–247.
35. Verbal Memory after Three Month of Intranasal Vasopressin in Healthy Old Humans / B. Perras [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 1997. – V. 22. – P. 387–396.
36. Effects of Intranasal Oxytocin on Long-Term Memory in Healthy Humans: A Systematic Review / M. Brambilla [et al.] // Drug Development Research. – 2016. – V. 77, № 8. – P. 479–488.
37. Белоскокова С. Г. Агонист V₂-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных / С. Г. Белоскокова, И. И. Степанов, С. Г. Цикунов // Вестник РАМН. – 2012. – № 4. – С. 40–44.
38. Белоскокова С. Г. Нейропептид вазопрессин и процессы памяти / С. Г. Белоскокова, С. Г. Цикунов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 3–12.
39. Одес Л. Н. Влияние вазопрессина на состояние двигательной функции после органических повреждений мозга : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.17 / Одес Л. Н.; НИИ эксперимент. мед. РАМН. – Санкт-Петербург, 1996. – 19 с.: ил. РГБ ОД, 9 97-3/7-5.
40. Neuropeptide Therapies in Chronic Schizophrenia: TRH and Vasopressin Administration / F. Brambilla [et al.] // Neuropsychobiology. – 1986. – V. 15. – P. 114–121.
41. Intranasal desmopressin as an adjunct to risperidone for negative symptoms of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / S.M.R. Hosseini [et al.] // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – V. 24. – P. 846–855.
42. Jenkins J. S. Effect of desmopressin on normal and impaired memory / J. S. Jenkins, H. M. Mather, A. K. Coughlan // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 1982. – V. 45. – P. 830–831.
43. Hypothalamic Vasopressin and Oxytocin mRNA Expression in Relation to Depressive State in Alzheimer's Disease: A Difference with Major Depressive Disorder / G. Meynen [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. – 2009. – V. 21. – P. 722–729.
44. Role of the Vasopressin 1b Receptor in Rodent Aggressive Behavior and Synaptic Plasticity in Hippocampal Area CA2 / J. H. Pagani [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2015. – V. 20, Iss. 4. – P. 490–499.

45. Bath K. G. Neurotrophic Factor Control of Adult SVZ Neurogenesis / K. G. Bath, F. S. Lee // *Developmental Neurobiology*. – 2010. – V. 70, Iss. 5. – P. 339–349.
46. Increase in Alzheimer's Related Markers Precedes Memory Disturbances: Studies in Vasopressin-deficient Brattleboro Rat / J. Varga [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2014. – V. 100. – P. 6–13.
47. Белоскокова С. Г. Влияние аналога V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, на нарушения чувствительности у больных с инсультами / С. Г. Белоскокова, И. А. Еналдиева, С. Г. Цикунов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 62–68.
48. Grund T. Brain neuropeptide S: via GPR55 activation to a powerful neuromodulator of socio-emotional behaviors / T. Grund, I. D. Neumann // *Cell and Tissue Research*. – 2018. – Aug. 15.
49. Chemistry and Biology of Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) and its Analogs / V. Monga [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 15. – P. 2718–2733.
50. Prokai L. Central Nervous System Effects of Thyrotropin-releasing Hormone and its Analogues: Opportunities and Perspectives for Drug Discovery and Development / L. Prokai // *Progress in Drug Research*. – 2002. – V. 59. – P. 134–169.
51. Thyrotropin-releasing Hormone (TRH) in the Neuroaxis: Therapeutic Effects Reflect Physiological Functions and Molecular Actions / G. G. Yarbrough [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2007. – V. 69. – P. 1249–1256.
52. Jantas D. Therapeutic Potential of Thyreoliberin (TRH) and its Analogues as Antiepileptic and Neuroprotective Drugs / D. Jantas // *Przegląd Lekarski*. – 2010. – V. 67, Iss. 11. – P. 1179–1185.
53. The role of Thyrotropin Releasing Hormone in Aging and Neurodegenerative Diseases / C. M. Daimon [et al.] // *American Journal of Alzheimer's Disease*. – 2013. – V. 1, Iss. 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817016/> (Date of access: 10.09.2017).
54. Fu A. L. Thyroid Hormone Prevents Cognitive Deficit in a Mouse Model of Alzheimer's Disease / A. L. Fu, C. Y. Zhou, X. Chen // *Neuropharmacology*. – 2010. – V. 58. – P. 722–729.
55. Neuroendocrine and Autonomic Mechanisms Underlying Thermoregulation in Cold Environment / S. Arancibia [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 1996. – V. 64. – P. 257–267.
56. Joseph-Bravo P. Advances in TRH signaling / P. Joseph-Bravo, L. Jaimes-Hoy, J. L. Charli // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2016. – V. 17, Iss. 4. – P. 545–588.
57. Discovery of a Dual Action First-in-class Peptide that Mimics and Enhances CNS-mediated Actions of Thyrotropin-releasing Hormone / G. A. Scalabrino [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2007. – V. 52. – P. 1472–1481.
58. Tuboli G. Somatostatin and Cognitive Function in Neurodegenerative Disorders / G. Tuboli, L. Vécsei // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 13. – P. 34–46.
59. Somatostatin Signaling in Neuronal Cilia is Critical for Object Recognition Memory / E. B. Einstein [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – V. 30, Iss. 12. – P. 4306–4314.
60. Somatostatin-28 Modulates Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Response, Reward Processes and Spontaneous Locomotor Activity in Rats / S. Semenova [et al.] // *Neuropeptides*. – 2010. – V. 44, Iss. 5. – P. 421–429.
61. Combination of a Novel Antidementia Drug FK960 with Donepezil Synergistically Improves Memory Deficits in Rats / K. Tokita [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2002. – V. 73, Iss. 3. – P. 511–519.
62. FK962, a Novel Enhancer of Somatostatin Release, Exerts Cognitive-enhancing Actions in Rats / K. Tokita [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2005. – V. 527, Iss. 1–3. – P. 111–120.
63. Somatostatin Prevents Lipopolysaccharide-induced Neurodegeneration in the Rat Substantia Nigra by Inhibiting the Activation of Microglia / L. Bai [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – V. 12, Iss. 1. – P. 1002–1008.
64. Kumar U. Expression of Somatostatin Receptor Subtypes (SSTR1-5) in Alzheimer's Disease Brain: An Immunohistochemical Analysis / U. Kumar // *Neuroscience*. – 2005. – V. 134, Iss. 2. – P. 525–538.
65. Striatal Alterations of Secretogranin-1, Somatostatin, Prodynorphin, and Cholecystokinin Peptides in an Experimental Mouse Model of Parkinson Disease / A. Nilsson [et al.] // *Molecular and Cellular Proteomics*. – 2009. – V. 8, Iss. 5. – P. 1094–1104.
66. Effect of L-pGlu-(1-benzyl)-l-His-l-Pro-NH2 Against in-vitro and in-vivo Models of Cerebral Ischemia and Associated Neurological Disorders / S. K. Rajput [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2016. – V. 84. – P. 1256–1265.
67. Stumm R. Somatostatin Receptor sst2 Reduces Akt Activity and Aggravates Hypoxic/ischemic Death in Cerebral Cortical Neurons / R. Stumm // *Neuropharmacology*. – 2014. – V. 77. – P. 249–256.
68. VIP and PACAP: Recent Insights into their Functions/Roles in Physiology and Disease from Molecular and Genetic Studies / T. W. Moody [et al.] // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2011. – V. 18, Iss. 1. – P. 61–67.
69. Morell M. VIP in Neurological Diseases: More than a Neuropeptide / M. Morell, L. Souza-Moreira, E. González-Rey // *Endocrine Metabolic and Immune Disorders – Drug Targets*. – 2012. – V. 12, Iss. 4. – P. 323–332.
70. Waschek J. A. VIP and PACAP: Neuropeptide Modulators of CNS Inflammation, Injury, and Repair / J. A. Waschek // *British Journal of Pharmacology*. – 2013. – V. 169, Iss. 3. – P. 512–523.

71. Lee E. H. Neuroprotective Roles of Pituitary Adenylate Cyclase-activating Polypeptide in Neurodegenerative Diseases / E. H. Lee, S. R. Seo // *BMB Reports*. – 2014. – V. 47, Iss. 7. – P. 369–375.
72. Pituitary Adenylate Cyclase-activating Polypeptide Inhibits Caspase-3 Activity but does not Protect Cerebellar Granule Neurons Against β -amyloid (25–35)-induced Apoptosis / D. Vaudry [et al.] // *Regulatory Peptides*. – 2004. – V. 123. – P. 43–49.
73. Vasoactive intestinal peptide family as a therapeutic target for Parkinson's disease / E. Gonzalez-Rey [et al.] // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2005. – V. 9, Iss. 5. – P. 923–929.
74. Preparation and Evaluation of Antioxidant Peptides from Ethanol-soluble Proteins Hydrolysate of Sphyrna Lewini Muscle / B. Wang [et al.] // *Peptides*. – 2012. – V. 36, Iss. 2. – P. 240–250.
75. *Brenneman D. E.* Neuroprotection: A Comparative View of Vasoactive Intestinal Peptide and Pituitary Adenylate Cyclase-activating Polypeptide / D. E. Brenneman // *Peptides*. – 2007. – V. 28, Iss. 9. – P. 1720–1726.
76. *Neuropeptide Y and Related Peptides*; ed. by M. C. Michel. – Amsterdam : Springer, 2004. – P. 9–20.
77. The Role of Hypothalamic Neuropeptides in Neurogenesis and Neuritogenesis / J. Bakos [et al.] // *Neural Plasticity*. – 2016. – V. 2016. – Article ID 32766383.
78. Cellular Targets for Neuropeptide Y-mediated Control of Adult Neurogenesis / M. C. Geloso [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2015. – V. 9. – Article 85.
79. *Zaben M. J.* Neuropeptides and hippocampal neurogenesis / M. J. Zaben, W. P. Grey // *Neuropeptides*. – 2013. – V. 47. – P. 431–438.
80. *Sabban E. L.* Potential of Neuropeptide Y for Preventing or Treating Post-traumatic Stress Disorder / E. L. Sabban, L. G. Alaluf, L. I. Serova // *Neuropeptides*. – 2016. – V. 56. – P. 19–24.
81. Single Intranasal Neuropeptide Y Infusion Attenuates Development of PTSD-like Symptoms to Traumatic Stress in Rats / L. I. Serova, A. Tillinger, L. G. Alaluf [et al.] // *Neuroscience*. – 2013. – V. 236. – P. 298–312.
82. *Sah R.* Neuropeptide Y and Posttraumatic Stress Disorder / R. Sah, T. D. Geraciotti // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – V. 18, Iss. 6. – P. 646–655.
83. Intranasal Neuropeptide Y Reverses Anxiety and Depressive-like Behavior Impaired by Single Prolonged Stress PTSD Model / L. I. Serova, M. Laukova, L. G. Alaluf [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2014. – V. 24, Iss. 1. – P. 142–147.
84. Neuroprotection by Neuropeptide Y in Cell and Animal Models of Parkinson's Disease / M. Decressac, S. Pain, P. Y. Chabeauti [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – V. 33, Iss. 9. – P. 2125–2137.
85. Neuropeptide Y (NPY) Prevents Depressive-like Behavior, Spatial Memory Deficits and Oxidative Stress Following Amyloid- β ($A\beta$ (1-40)) Administration in Mice / V. V. Santos, D. B. Santos, G. Lach [et al.] // *Behavioural Brain Research*. – 2013. – V. 244. – P. 107–115.
86. *Angelucci F.* The Effect of Neuropeptide Y on Cell Survival and Neurotrophin Expression in In-vitro Models of Alzheimer's Disease / F. Angelucci, F. Gelfo, M. Fiore // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2014. – V. 92, Iss. 8. – P. 621–630.
87. *Perrey D. A.* Therapeutic development for addiction: Orexin-1 receptor antagonists / D. A. Perrey, Y. Zhang // *Brain Research*. – 2018. – прийнято до друку. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899318304475?via%3Dihub>.
88. *Douglass J.* PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine / J. Douglass, A. A. McKinzie, P. Couceyro // *Journal of Neurosciences*. – 1995. – V. 15. – P. 2471–2481.
89. CART protects brain from damage through ERK activation in ischemic stroke / J. Jia [et al.] // *Neuropeptides*. – 2009. – V. 42. – P. 653–661.
90. CART in feeding and obesity / R. Hunter [et al.] // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – V. 15, 9. – P. 454–459.
91. *Vicentic A.* The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction / A. Vicentic, D. C. Jones // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2007. – V. 320, № 2. – P. 499–506.
92. Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) Peptide Plays Critical Role in Psychostimulant-Induced Depression / Q. Meng [et al.] // *Biomolecules and Therapeutics*. – 2018. – V. 26, № 5. – P. 425–431.
93. *Yoon H. S.* Microinjection of cocaine- and amphetamine-regulated transcript 55–102 peptide into the nucleus accumbens could modulate anxiety-related behavior in rats / H. S. Yoon, N. Adachi, H. Kunugi // *Neuropeptides*. – 2014. – V. 48. – P. 319–325.
94. CART attenuates endoplasmic reticulum stress response induced by cerebral ischemia and reperfusion through upregulation BDNF synthesis and secretion / B. Qiu [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2013. – V. 436. – P. 655–659.
95. Neuroprotective effect of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in spinal cord injury in mice / A. P. Bhanu [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2013. – V. 67. – P. 126–135.
96. *Hunter R. G.* CART peptides as targets for CNS drug development / R. G. Hunter, M. J. Kuhar // *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. – 2003. – V. 2, 3. – P. 201–205.
97. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide increases mitochondrial respiratory chain complex II activity and protects against oxygen-glucose deprivation in neurons / D. Sha [et al.] // *Brain Research*. – 2014. – V. 1582. – P. 107–113.

98. Gozes I. NAP (Davitin) Provides Functional and Structural Neuroprotection / I. Gozes // *Current Pharmaceutical Design*. – 2011. – V. 17. – P. 1040–1044.
99. Zemlyak I. NAP protects against cytochrome c release: Inhibition of the initiation of apoptosis / I. Zemlyak, R. Sapolsky, I. Gozes // *European Journal of Pharmacology*. – 2009. – V. 618. – P. 9–14.
100. NAP (davitin) enhances cognitive behavior in the STOP heterozygous mouse-A microtubule-deficient model of schizophrenia / A. Merenlender-Wagner [et al.] // *Peptides*. – 2010. – V. 31. – P. 1368–1373.
101. The neuropeptide NAP provides neuroprotection against retinal ganglion cell damage after retinal ischemia and optic nerve crush / T. Jehle [et al.] // *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*. – 2008. – V. 246 (9). – P. 1255–63.
102. Neuroprotective effects of NAP against excitotoxic brain damage in the newborn mice: implications for cerebral palsy / P. Sokolowska [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – V. 173. – P. 156–68.
103. A single administration of the peptide NAP induces long-term protective changes against the consequences of head injury: gene Atlas array analysis / J. Romano [et al.] // *J Mol. Neurosci*. – 2002. – V. 18. – P. 37–45.
104. Хавинсон В. Х. Регуляторные пептиды и гомеостаз / В. Х. Хавинсон, Т. В. Кветная // *Российский химический журнал*. – 2005. – Т. XLIX, № 1. – С. 112–117.
105. Herzog K. Regulatory Peptides – Past, Present and Future / K. Herzog // *Regulatory Peptides*. – 2014. – V. 188. – P. iv.
106. Kaspar A. A. Future Directions for Peptide Therapeutics Development / A. A. Kaspar, J. M. Reichert // *Drug Discovery Today*. – 2013. – V. 18, Iss. 17–18. – P. 807–817.

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь

Нейропептиды та їхнє місце в лікуванні захворювань нервової системи (частина I)

Огляд (частина 1) репрезентує основні віхи фармакологічного вивчення нейропептидів – системи регулювальних біомолекул нервової системи. Висвітлено основні фізіологічні функції низки ендогенних біологічно активних сполук пептидної природи. Наведено головні відомі сьогодні види їхньої фармакологічної активності, виявлені за експериментальних і клінічних досліджень. Висвітлено нейротропні властивості, не пов'язані зі знеболювальною активністю, одних з перших встановлених регулювальних пептидів головного мозку – опіоїдів. Розглянуто основні фізіологічні функції та фармакологічні властивості таких пептидних гормонів, як адренкортикотропін, альфа-меланоцитостимулювальний гормон, окситоцин, вазопресин, соматостатин, тиролиберин. На прикладі оригінальних експериментальних і клінічних досліджень продемонстровано їхню участь у реалізації вищої нервової діяльності людини, а також можливість використання як терапевтичних агентів для корекції розладів пам'яті різноманітного генезу, відновлення нейрональної тканини після дії патологічних чинників, удосконалення фармакотерапії судомних станів тощо. Значну увагу приділено висвітленню фармакологічних властивостей низки ендогенних пептидергічних агентів: вазоактивного інтестинального пептиду; пептиду, що активує аденілатциклазу гіпофіза; субстанції Y; пептидів сімейства орексинів; білка, транскрипція якого регулюється кокаїном і амфетаміном; activity-dependent neuroprotective peptide.

Огляд служить меті привернення уваги наукової спільноти до тематики використання потенціалу нейропептидів для удосконалення фармакотерапії різноманітних патологічних станів.

Частина 2 огляду буде присвячено порівняльному аналізу фармакологічних властивостей наявних і перспективних пептидергічних препаратів.

Ключові слова: нейропептиди, нервова система, патологія, лікування

Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь

Нейропептиды и их место в лечении заболеваний нервной системы (часть I)

В обзоре (часть 1) рассмотрены основные вехи фармакологического изучения нейропептидов – системы регуляторных биомолекул нервной системы. Освещены основные физиологические функции ряда эндогенных биологически активных соединений пептидной природы. Приведены основные известные на сегодня виды их фармакологической активности, выявленные в ходе экспериментальных и клинических исследований. Освещены нейротропные свойства, не связанные с обезболивающей активностью, одних из первых установленных регуляторных пептидов головного мозга – опиоидов. Рассмотрены основные физиологические функции и фармакологические свойства таких пептидных гормонов, как адренкортикотропин, альфа-меланоцитстимулирующий гормон, окситоцин, вазопрессин, соматостатин, тиролиберин. На примере оригинальных экспериментальных и клинических исследований продемонстрировано их участие в реализации высшей нервной деятельности человека, а также возможность использования в качестве терапевтических агентов для коррекции расстройств памяти различного происхождения, восстановления нейрональной ткани после воздействия патологических факторов, усовершенствования фармакотерапии судорожных состояний и т. д. Освещены фармакологические свойства ряда эндогенных пептидергических агентов: вазоактивного интестинального пептида; пептида, активирующего аденилатци-

клазу гипофиза; субстанции Y; пептидов семейства орексинов; белка, транскрипция которого регулируется кокаином и амфетамином; activity-dependent neuroprotective peptide.

Обзор служит цели привлечения внимания научного сообщества к тематике использования потенциала нейропептидов для усовершенствования фармакотерапии различных патологических состояний.

Часть 2 обзора будет посвящена сравнительному анализу фармакологических свойств имеющихся и перспективных пептидергических препаратов.

Ключевые слова: нейропептиды, нервная система, патология, лечение

R. D. Deiko, S. Yu. Shtrygol'

Neuropeptides and their role in the therapy of nervous system disorders (part I)

The review (1st part) represents the main milestones of the pharmacological study of neuropeptides – the system of regulatory biomolecules of the nervous system. The basic physiological functions of a number of endogenous biologically active compounds of peptide nature are described. The main known for today types of their pharmacological activity, revealed in the course of experimental and clinical studies, are given. The neurotropic properties that are not associated with the analgesic activity, one of the first established regulatory peptides of the brain – opioids, are contemplated. The main physiological functions and pharmacological properties of such peptide hormones as adrenocorticotropin, alpha-melanocyte stimulating hormone, oxytocin, vasopressin, somatostatin, thyroliberin are considered. Using the original experimental and clinical studies, their participation in the implementation of high mental functions of humans was demonstrated, as well as the possibility of being used as therapeutic agents for correcting memory disorders of various origins, restoring neuronal tissue after exposure to pathological factors, improving pharmacotherapy of convulsive states etc. The pharmacological properties of a number of endogenous peptidergic agents are highlighted: vasoactive intestinal peptide; pituitary adenylate cyclase activating peptide; substance Y; orexin peptide family; cocaine and amphetamine regulated transcription peptide; and, finally, activity-dependent neuroprotective peptide.

The review serves to attract the attention of the scientific community to the subject of using the potential of neuropeptides to improve the pharmacotherapy of various pathological conditions.

The 2nd part of the review will be devoted to a comparative analysis of the pharmacological properties of existing and promising peptidergic drugs.

Key words: neuropeptides, nervous system, pathology, therapy

Надійшла: 15 вересня 2018 р.

Контактна особа: Дейко Роман Данилович, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: +38 099 962 13 83. Електронна пошта: roman.deyko@gmail.com