

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-41-52

ДИПЕПТИДНЫЙ ПРЕПАРАТ НООПЕПТ: ДИЗАЙН, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Р. У. Островская¹, Т. А. Гудашева¹

Представлен обзор собственных работ, который посвящен истории создания, фармакологическим и клиническим свойствам ноотропного дипептидного препарата Ноопепта. Он был создан в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова с использованием оригинальной химико-фармакологической стратегии дизайна лекарственных средств, заключающейся в движении от известного нейрорепродуктивного препарата к ранее неизвестному фармакологически активному короткому пептиду. Из серии топологически близких пираретаму N-ацилпролинсодержащих дипептидов для расширенного фармакологического исследования на основании высокой активности и препаративной доступности в качестве потенциального ноотропного препарата был отобран этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина (ГВС-111, GVS-111, SGS-111, получивший название Ноопепт: от слов “ноотропный” и “пептид”). В статье приводятся данные фармакологического изучения ноопепта, установившего наличие трёх основных видов активности — ноотропной, анксиолитической и нейротропной. Описываются молекулярные механизмы действия ноопепта, приводятся данные фармакокинетических исследований, выявивших его высокую биодоступность и тропность для тканей мозга, и токсикологических, показавших его низкую токсичность. Приводится краткое описание данных клинического исследования, выполненного под руководством академика С. Б. Середина.

Ключевые слова: дипептиды; пираретам; ноотропы; ноопепт; омберацетам; память; нейрональные повреждения.

ВВЕДЕНИЕ

Преимущества пептидных лекарственных средств (ЛС) перед непептидными состоят в высокой активности, отсутствии токсичности благодаря метаболизму до эндогенных аминокислот, отсутствию тяжелых побочных эффектов благодаря регуляторному характеру действия, меньшей вероятности развития толерантности и зависимости. Дипептидные ЛС, кроме того, выгодно отличаются от олигопептидных возможностью перорального применения за счет большей стабильности и способности проникать через биологические барьеры. Дипептидам свойственна большая избирательность эффектов, к тому же они синтетически наиболее доступны.

При создании пептидных ЛС большинство исследовательских групп исходят из структуры эндогенного пептида. При этом используются такие подходы, как редукция пептида до минимального активного фрагмента, модификация боковых радикалов аминокислотных остатков, изменение конфигурации аминокислотных остатков, в том числе их циклизация, модификация пептидной связи, введение С- или N- концевых защитных групп, конструирование и синтез пептидомиметиков.

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова предложена оригинальная стратегия, заключающаяся в движении от известного нейрорепродуктивного ЛС к ранее неизвестному биологически активному пептиду, который может стать базовой структурой для создания принципиально нового фармакологического вещества [59]. В основу стратегии положена концепция, согласно которой многие нейрорепродуктивные ЛС, открытые в свое время с помощью скрининга или эвристически, являются лигандами нейрорепептидных рецепторов. Молекулярная масса синтетических нейрорепродуктивных лекарств обычно не превосходит 500 Да. Такой молекулярной массе соответствуют ди-трипептиды.

Основными этапами технологии создания дипептидных препаратов “от непептидного ЛС — к пептидному” являются следующие:

1. Выбор базовой структуры непептидного ЛС на основе фармакологических признаков пептидергического механизма действия.
2. Выявление “пептидных” элементов структуры этого ЛС.
3. Конструирование простейшего пептидного аналога на основе выявленных элементов.
4. Проверка пептидного аналога на наличие активности непептидного ЛС.
5. Оптимизация структуры аналога на основе связи структуры и активности.
6. Выявление эндогенного прототипа среди нейрорепептидов.

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
Тел.: (495) 151-18-81
Факс: (495) 151-12-61

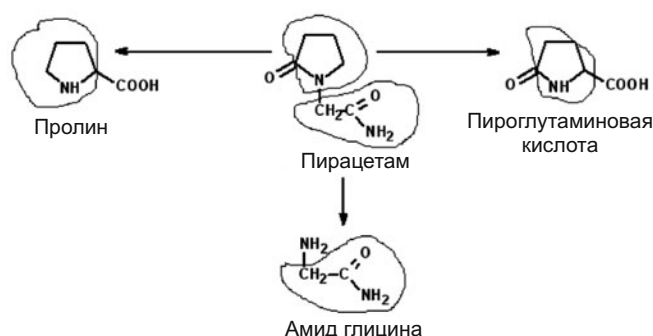


Рис. 1. Пептидные элементы структуры пирацетама.

7. Модификация аналога на основе структуры эндогенного нейропептида и отбор потенциального пептидного ЛС.

Настоящий обзор посвящён описанию свойств ноопепта, созданного в качестве дипептидного аналога классического ноотропного препарата пирацетама. К группе ноотропов относят вещества, избирательно улучшающие когнитивные функции (внимание, память, способность к оценке и анализу ситуации, к принятию решений, пространственная ориентация) и повышающих устойчивость головного мозга (ГМ) к повреждающим воздействиям. Спектр состояний, при которых имеются нарушения основных когнитивных функций, весьма широк. Он включает когнитивный дефицит при травме ГМ, инсультах, состояниях хронической церебро-васкулярной недостаточности, постгипоксических энцефалопатиях, нейродегенеративных заболеваниях, нейроинфекциях, интеллектуальных нарушениях при различных видах зависимости, при шизофрении, задержках умственного развития у детей. Распространённость заболеваний, сопровождающихся когнитивной недостаточностью, так же, как и разнообразие индивидуальных проявлений этой патологии, диктуют необходимость расширения арсенала фармакологических веществ, нормализующих нарушенные когнитивные функции.

Ноотропные ЛС, применяемые в настоящее время для лечения когнитивного дефицита, имеют ряд ограничений и недостатков. Пирацетам (стандартное ноотропное ЛС), в значительном числе случаев недоста-

точно эффективен. Отсутствуют убедительные данные о специфических механизмах его действия. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы, широко применяемые для замедления прогрессирования когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера, характеризуются высокой токсичностью. Недостаточность мнестических функций, возникающая на фоне перечисленных видов патологии, протекает на фоне выраженных структурных изменений мозговой ткани. Для лечения этих состояний целесообразно применение ЛС, сочетающих ноотропную активность с нейропротективной. Между тем, значительная часть нейропротективных веществ, применяемых в настоящее время в практической медицине (антиоксиданты, антагонисты кальциевых каналов), лишена прямого положительного влияния на мнестические функции.

Дизайн

На основании спектра фармакологических свойств пирацетама и наличия структурных элементов природных аминокислот была сформулирована гипотеза о пептидергическом механизме его действия [10]. В молекуле пирацетама присутствует пирролидиновый цикл, который может имитировать боковой радикал пироглутаминовой кислоты или пролина, и N-ацетамидная группа, которая может имитировать остаток амида глицина (рис. 1).

В качестве простейшего пептидного аналога пирацетама был синтезирован дипептид pGlu-Gly-NH₂, который оказался в 1000 раз активнее своего прототипа. Изучение связи структуры и активности показало, что наиболее активным пироглутамилсодержащим дипептидом является pGlu-Asn-NH₂, который проявляет активность в дозах в 20 тыс. раз более низких, чем пирацетам [11, 12].

Дипептид pGlu-Asn-NH₂ совпадает по своей последовательности с N-концевым фрагментом основного метаболита вазопрессина AVP(4-9), который является прямым эндогенным модулятором процессов обучения и памяти.

В развитие этих исследований были созданы пептидные аналоги пирацетама на основе другой пирролинсодержащей аминокислоты, пролина [13, 14].

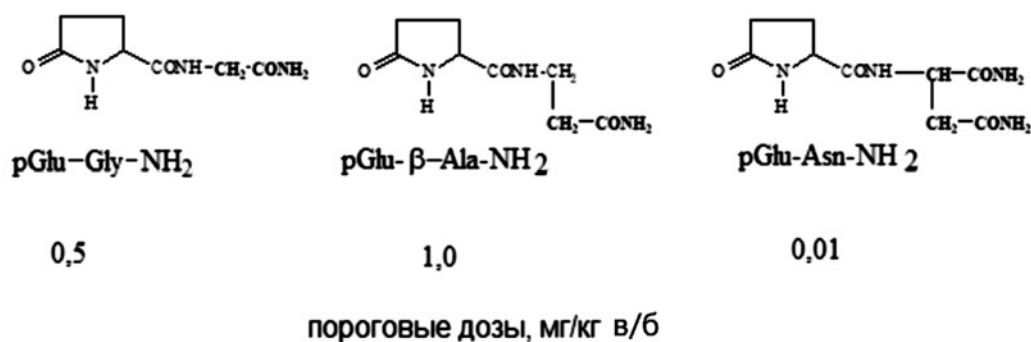


Рис. 2. Дипептидные пироглутамилсодержащие аналоги пирацетама.

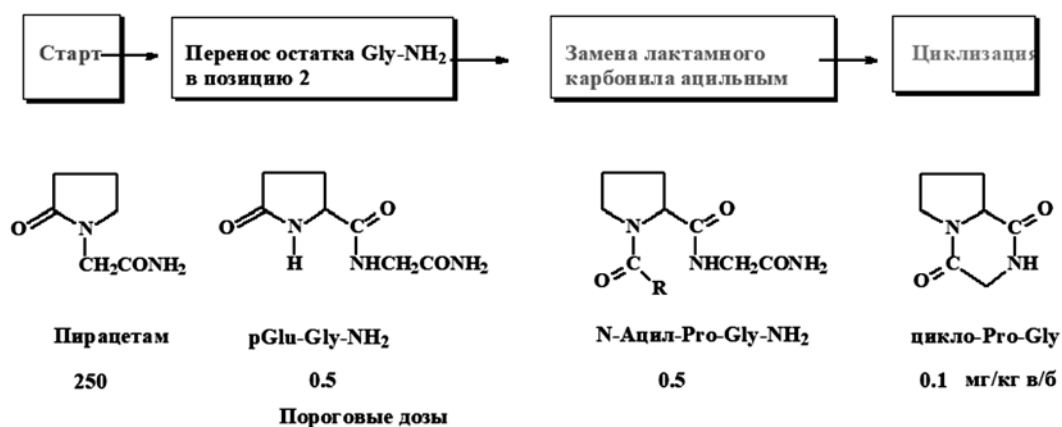


Рис. 3. Дизайн пролилсодержащих дипептидных аналогов пирацетама.

При этом остаток пироглутаминовой кислоты был заменен на остаток N-ацилпролина, чтобы восполнить недостающий в пролине лактамный карбонил, присутствующий и в пирацетаме, и в пироглутаминовой кислоте.

Расширение группы N-ацилпролилсодержащих аналогов пирацетама было проведено путем варьирования второй аминокислоты, природы N-ацильной группы и C-концевого замещения. Была синтезирована большая серия активных N-ацилпролинсодержащих дипептидов (R-CO-Pro-Aaa-X, где RCO- ацил, Aaa- остаток аминокислоты, X- функциональная группа, такая как NH₂, OMe, OEt) [39, 41, 57], а также циклический дипептид цикло-(Pro-Gly), который в топологическом отношении был наиболее близок к пирацетаму и рассматривался нами как второй возможный эндогенный прототип пирацетама [15].

Фармакологическое изучение. На основании высокой активности и препаративной доступности для расширенного фармакологического исследования в качестве потенциального N-ацилпролилсодержащего ноотропа был отобран этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицин (ГВС-111, GVS-111, SGS-111, получивший название “Ноопепт” от слов “ноотропный” и “пептид”). При последующем изучении этот замещенный дипептид продемонстрировал широкий спектр когнитивных и нейропротективных эффектов, высокую биодоступность для тканей ГМ, вовлечение специфических механизмов действия. Фармакологическое изучение ноопепта выявило три основных вида активности: ноотропную, анксиолитическую и нейропротективную[31].

Ноотропная активность. В опытах на крысах показано, что ноопепт ослабляет амнестический эффект

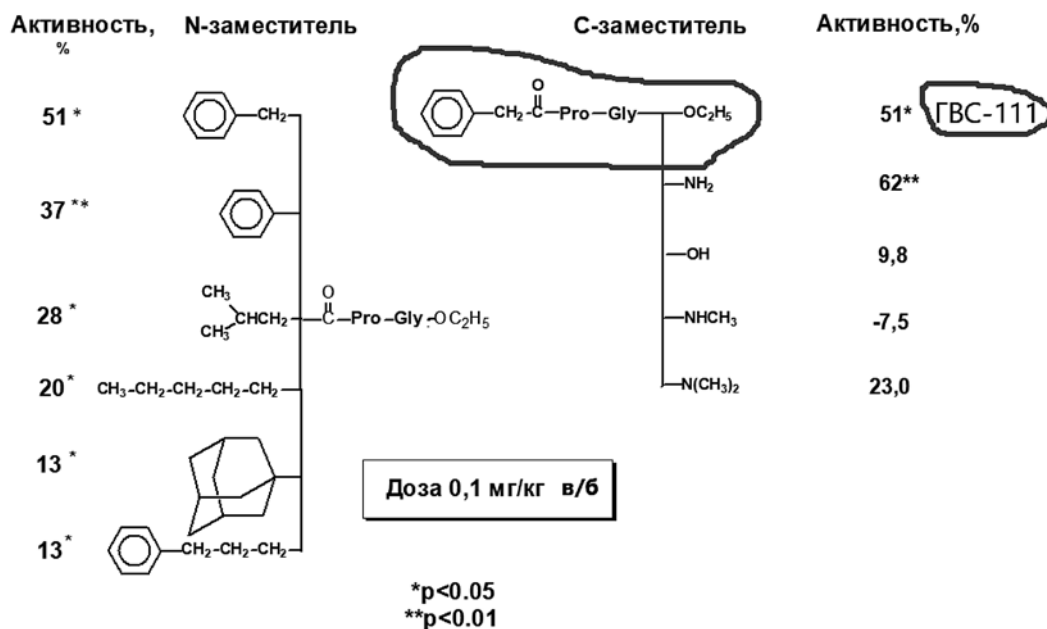


Рис. 4. Связь структуры и активности в ряду N-ацилпролилсодержащих аналогов пирацетама. Выбор ГВС-111 в качестве лидерной структуры.

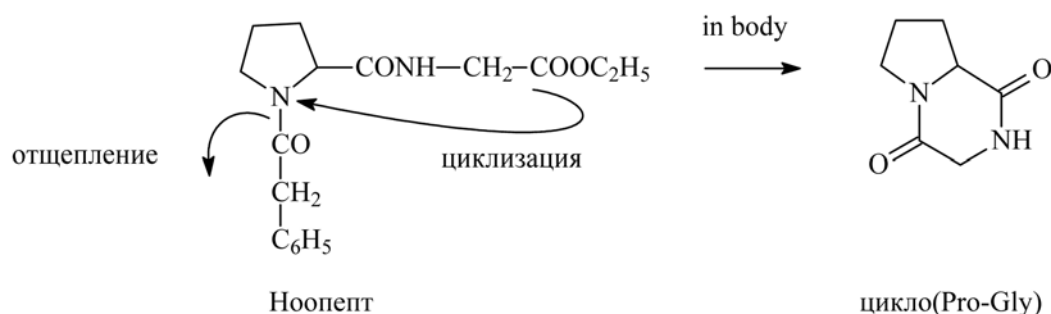


Рис. 5. Схема образования основного метаболита ноопепта цикло-пролилглицина.

электрошока (ЭШ) в тесте “Условный рефлекс пассивного избегания” (УРПИ) [57], при этом минимальная действующая доза соединения при внутрибрюшинном (в/б) введении составляет 0,1 мг/кг, антиамнестический эффект максимально выражен в дозах 0,5 – 0,8 мг/кг. Для пирacetам уровень эффективных доз составляет 300 – 800 мг/кг [57]. Таким образом, по уровню эффективных доз ноопепт превосходит пирacetам примерно в 1000 раз. LD50 ноопепта составляет 5080 мг/кг [23] т.е. превышает среднюю эффективную дозу примерно в 10000 раз. Для пирacetам с его 50 % токсической дозой 8000 мг/кг это соотношение не превышает 40.

Антиамнестический эффект ноопепта выявлен не только на модели ретроградной амнезии, вызванной ЭШ, наносимым после обучения, но также на ряде моделей антероградной амнезии, например, вызванной блокатором м-холинорецепторов скополамином, блокатором н-холинорецепторов мекамиламином, блокаторами NMDA подтипа глутаматергических рецепторов МК-801 и кетамином [63]. Наряду с этими известными ранее амнестическими воздействиями было изучено противодействие ноопепта амнезии, вызванной цетиловым эфиром пролина (ЦЭПр), представляющего собой оригинальное амнестическое вещество, разработанное в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова на основании накопленного опыта липофилизации аминокислот с целью повышения проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). По выраженности амнестического эффекта ЦЭПр не уступал ЭШ [28]. Ноопепт устранял амнестический эффект ЦЭПр [31]. На всех указанных моделях амнезии оптимальная доза ноопепта составляла 0,5 мг/кг (в/б).

Наряду с ослаблением амнестического эффекта перечисленных веществ, препарат также уменьшает амнестический дефицит, вызванный использованием слабого подкрепляющего режима обучения [63]. Особенно важно подчеркнуть, что ноопепт проявляет активность не только при введении перед обучением, но также и после него или перед тестированием. Согласно концепции [75], связывающей эффективность ЛС при разных режимах введения с преимущественным воздействием на разные фазы процессинга памяти, это свидетельствует о способности ноопепта облегчать

как процессы первоначальной обработки информации, ее фиксации и консолидации, так и ее извлечения. В отличие от ноопепта, пирacetам влияет преимущественно на начальные фазы обработки информации, а фазу её извлечения не улучшает или даже ухудшает [63]. Подобно пирacetаму основной метаболит ноопепта, цикло-пролилглицин (ЦПГ) [58], оказывает облегчающее влияние преимущественно на начальные фазы процессинга памятного следа [16].

Для более полной характеристики мнотропной активности ноопепта был использован тест “Условный рефлекс активного избегания” (УРАИ) как одной из форм ассоциативного обучения, дающей представление не только о степени сохранения памятного следа, но и о скорости обучения. При использовании массивного режима обучения УРАИ, воспроизводящего исходный дефицит обучения, в контрольной группе критерия обученности достигает 25 % животных. Ноопепт при однократном введении повышает до 60 % число животных, достигших критерия обученности. Если крысам, не достигшим критерия обученности при первом тестировании, продолжать вводить ноопепт в течение 9 последующих дней, то доля обучившихся животных возрастает до 95 % [30].

Пирacetам в этих условиях не увеличивал число обучившихся животных. Совокупность полученных данных свидетельствуют о том, что для ноопепта характерен более широкий спектр ноотропных эффектов, чем для пирacetам, т.е. отличия ноопепта от эталонного ноотропного ЛС носят не только количественный, но и качественный характер.

Важно подчеркнуть, что ноопепт, так же как и пирacetам, в дозах, проявляющих антиамнестическую активность, не оказывает ни стимулирующего, ни седативного действия [57]. Даже в дозе, превышающей антиамнестическую на 3 порядка, ноопепт не нарушает двигательную координацию. Он не обладает противосудорожным действием, способным имитировать антиамнестическую активность в опытах с применением ЭШ, и не изменяет порога болевой чувствительности, что могло бы изменить эффективность обучения в тестах УРПИ и УРАИ, основанных на болевом подкреплении. Полученные данные свидетельствуют о специфическом характере мнотропного действия ноопепта.

Ноопепт проявлял активность не только на моделях ассоциативного обучения, но и на модели неассоциативного обучения, каковым является угашение (“негативное обучение”). На разработанной нами модели острого угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР) показано, что, не изменяя исходного уровня двигательной активности, ноопепт в широком диапазоне доз (0,05 – 5 мг/кг в/б, мыши) ускоряет развитие угашения ИОР [63]. Ранее этот эффект был описан для ноотропных ЛС различной химической структуры [29].

Поскольку дипептиды характеризуются устойчивостью к действию ферментов щеточной каймы энтероцитов [56] и способностью проходить через интестинальный барьер с помощью системы активного транспорта [73], был изучен эффект ноопепта в условиях перорального введения. На модели УРПИ и УРАИ показано сохранение антиамнестического действия ноопепта в условиях перорального введения, при этом дозы, в которых препарат эффективен при пероральном введении, превышают таковые для в/б введения в 5 – 10 раз [30]. Выявленный факт сохранения активности ноопепта при пероральном введении согласуется с данными фармакокинетических исследований, приведенных ниже.

Результаты электрофизиологических исследований соответствуют представлениям о ноопепте как об активном ноотропном ЛС. Препарат увеличивает амплитуду транскаллозального ответа, что свидетельствует об облегчении межполушарной ассоциативной передачи. Аналогичное облегчающее действие на транскаллозальную передачу выявлено и у основного метаболита ноопепта, ЦПГ [26]. Выявлена способность ноопепта увеличивать частоту гиппокампального тета-ритма — эффект, характерный для большинства ноотропных ЛС [7].

Анксиолитический эффект. Исходя из концепции генетической детерминированности реакции на стресс, предложенной и успешно развиваемой в течение нескольких десятилетий академиком С. Б. Середениным [44], было изучено влияние ноопепта на поведение мышей линии BALB/c и C57Bl/6 в тесте “Открытое поле”. Показано, что ноопепт, подобно другим селективным анксиолитикам, повышает двигательную активность мышей линии BALB/c, для исходного поведения которых характерна реакция замирания на стресс [65]. Диапазон эффективных доз ноопепта в этом тесте составлял 0,5 – 2,5 мг/кг (в/б). Анксиолитический эффект ноопепта был подтвержден и в классическом тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт”. В опытах на беспородных мышах ноопепт увеличивал время, проведенное в открытых рукавах [65]. Следует подчеркнуть, что отмена ноопепта после его длительного введения не сопровождается синдромом отмены. Более того, ноопепт устраняет проявления синдрома отмены, развивающегося после длительного введения бензодиазепиновых транквилизаторов [41].

Нейропротективные свойства. Нейропротективный эффект ноопепта продемонстрирован как в условиях целого организма, так и в экспериментах *in vitro*. Ноопепт уменьшал выраженность деструктивных изменений ткани ГМ на моделях локальной ишемии, в частности, на ишемии, вызванной фотоиндуцированным тромбозом [64], на модели окклюзии среднемозговой артерии (ОСМА) [8], на модели геморрагического инсульта [45]. Нейропротективный эффект ноопепта проявлялся в случае его введения через 4 – 6 ч после ишемизации, что свидетельствует о его достаточно широком “терапевтическом окне”. Ноопепт проявлял активность также на моделях генерализованной ишемии, вызванной 12-минутным пережатием сосудов, отходящих от сердца, с последующей реанимацией и двухсторонней перевязкой сонных артерий на мышах DDY, которым свойственно недоразвитие Виллизиева круга [31].

In vitro нейропротективная активность продемонстрирована на нейрональных культурах различного типа. Внесение ноопепта в культуральную среду зернистых нейронов мозжечка предотвращает гибель клеток, вызванную цитотоксическим действием перекиси водорода, глутамата, или глюкозо-кислородной депривацией [1], а также гибель гиппокампальных нейронов, вызванную глутаматом [2]. На культуре PC12 показана способность ноопепта повышать выживаемость клеток, подвергнутых действию $A\beta_{25-35}$ [67], и на культуре SH-SY5Y — подвергнутых действию α -синуклеина [61].

Выраженная активность ноопепта и разнообразие его эффектов диктует целесообразность детального изучения механизмов, лежащих в основе каждого из видов активности этого препарата. В ходе многолетнего исследования, выполненного в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова с привлечением ряда научных учреждений России и США, было установлено, что механизм действия ноопепта является многокомпонентным, при этом среди компонентов каждого из видов активности есть как собственные, так и общие для разных видов действия.

Механизм ноотропного действия ноопепта включает, прежде всего, его взаимодействие со специфическими местами связывания в ГМ. В экспериментах с меченым [3H]-ноопептом показано, что его связывание с общими мембранами ГМ является насыщаемым и обратимым. Мембраны ГМ, денатурированные кипячением, не давали специфического связывания ноопепта. Это свидетельствовало о белковой природе мест связывания. Специфическое связывание было стереоселективным: D-энантиомер ноопепта не вытеснял [3H]-ноопепт, что согласуется с фармакологическими данными об отсутствии ноотропной активности у D-энантиомера. Скэтчард-анализ кривой вытеснения меченого ноопепта, взятого в концентрации 10 нМ, холодным ноопептом в интервале концентраций 10^{-9} – 10^{-3} М выявил специфические места связыва-

ния [^3H]- ноопепта двух типов: высокоаффинные с $k_d = 6,85 \cdot 10^{-7}$ М и $b_{\text{max}} = 1,6$ пмоль/мг белка и низкоаффинные с $k_d = 7,69 \cdot 10^{-4}$ М и $b_{\text{max}} = 73,2$ пмоль/мг белка. Отметим, что полученная величина константы диссоциации высокоаффинного места связывания ноопепта находится в соответствии с величиной действующих доз этого ноотропного ЛС (0,1 – 1,0 мг/кг в/б или $3 \cdot 10^{-7} - 3 \cdot 10^{-6}$ моль/кг) [17].

Основной метаболит ноопепта, цикло-пролилглицин, совпадает с эндогенным пептидом памяти. При изучении метаболизма ноопепта в условиях *in vivo* методами газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, с помощью ВЭЖХ колонки, откалиброванной синтетическими стандартами, соответствующими возможным метаболитам ноопепта, в опытных и контрольных образцах ацетонитрильного экстракта ГМ были обнаружены пики со временами удерживания, отвечающими фенилуксусной кислоте, линейному пролил-глицину и цикло-пролилглицину, при этом только величина пика, соответствующего последнему метаболиту, проявляет зависимость от вводимой дозы ноопепта. Для того, чтобы доказать, что этот цикло-пролилглицин образовался из введенного ноопепта, а не досинтезировался в организме в ответ на введенный ноопепт, были изучены продукты ферментативного расщепления ноопепта *in vitro*. С помощью метода газовой хроматографии было показано, что за 1 ч при 37 °С содержание цикло-пролилглицина в плазме крови, рассчитанное по площади соответствующего пика, увеличилось в 1,5 раза, а в присутствии мембран ГМ — в 5 раз, по сравнению с контролем. Обнаружение в контрольных образцах экстракта ГМ, совпадающего по времени удерживания с синтетическим цикло-пролилглицином, свидетельствует о существовании эндогенного цикло-пролилглицина, который был нами выделен из ГМ крыс и его структура была доказана масс-спектрометрически [58].

Показано, что цикло-пролилглицин в диапазоне доз 0,1 – 1 мг/кг (в/б) устраняет амнезию, вызванную ЭШ, и улучшает обучаемость животных с исходным дефицитом обучаемости у крыс в тесте УРПИ [16]. Таким образом, в этих экспериментах было выявлено два оригинальных молекулярных механизма ноотропного действия ноопепта: наличие собственных мест узнавания и образование метаболита, совпадающего с эндогенным нейропептидом памяти.

Определённую роль в реализации ноотропного эффекта ноопепта может играть и его холинопозитивный эффект, продемонстрированный в электрофизиологических экспериментах с изучением нейронального ответа на микроапликации ацетилхолина, выявленный вначале на неидентифицированных нейронах виноградной улитки, а позднее на идентифицированных никотинергических нейронах улитки. При этом показано, что концентрация, соответствующая 50 %-ному эффекту (EC50) ноопепта составляет 10^{-10} М, а пиррацетама — 10^{-3} М [43].

Механизм анксиолитического эффекта. В экспериментах М. А. Ярковой выявлена способность ноопепта вызывать зависимое от температуры усиление связывания меченого тритием диазепама нейросинапсами коры ГМ [47]. Доказательства способности ноопепта усиливать выраженность ГАМК-ергического торможения получены также в электрофизиологических экспериментах, выполненных с помощью метода фиксации напряжения на изолированных гиппокампальных пирамидных нейронах. Выявлена способность ноопепта в микромолярных концентрациях повышать частоту тормозных постсинаптических потенциалов [62], установлен дозозависимый характер этого эффекта [42].

Как указывалось выше, в экспериментах, выполненных на идентифицированных никотинергических нейронах виноградной улитки, показано, что ноопепт в концентрации на 7 порядков ниже таковых для пиррацетама, увеличивает амплитуду вызванного ацетилхолином входящего тока (АЦХ-тока) командных нейронов. Учитывая современные представления о тесной связи функций ГАМК- и никотиновых рецепторов [50], можно предположить, что механизм анксиолитической активности ноопепта также связан с воздействием на эти две взаимозависимые системы.

Механизмы нейропротективного действия ноопепта. Известно, что субстратный дефицит и снижение мембранного потенциала нейронов ведет к накоплению глутамата, обусловленному усилением его высвобождения и замедлением обратного захвата. Высокая концентрация цитозольного свободного кальция ведет к чрезмерной стимуляции кальций-зависимых протеаз, усилению липолиза и протеолиза. Быстрое накопление свободных радикалов ведет к повреждению мембранных структур. В связи с изложенным изучение механизмов нейропротективного действия ноопепта было направлено, прежде всего, на оценку его влияния на компоненты указанной метаболической триады.

В экспериментах на изолированных нейронах виноградной улитки продемонстрирован блокирующий эффект ноопепта в отношении потенциал-зависимых кальциевых [72] и кальций-зависимых калиевых каналов [51]. Эффект блокады кальциевых каналов ноопепт вызывает, начиная с концентраций 10^{-7} М, а калиевых каналов уже в концентрациях 10^{-8} М. Пиррацетам в этих концентрациях не влияет на состояние указанных ионных каналов.

В исследованиях, выполненных на диссоциированной культуре зернистых нейронов мозжечка, показано, что ноопепт (10^{-6} М) уменьшает гибель этих клеток, вызванную воздействием глутамата в нейротоксической концентрации (75 мМ) [1]. Дальнейшие исследования на нейронах мозжечка, коры ГМ и гиппокампа, показали значительно более высокую чувствительность к ноопепту нейронов гиппокампа в условиях глутаматной токсичности [2]. Кроме того, продемонстрирована

способность Ноопепта снижать спонтанное и стимулированное калием высвобождение глутамата [74].

Влияние ноопепта на показатели окислительного стресса было изучено в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Показано, что ноопепт (0,12 мг/кг в/б) предотвращает накопление шиффовых оснований и диеновых конъюгатов в мозговой ткани и плазме крови в условиях окислительного стресса, обусловленного иммобилизацией [25]. В опытах с хемолуминисцентным анализом нейтрофильных гранулоцитов в условиях усиленной генерации активных форм кислорода, вызванной зимозаном или форболмиристатацетатом, ноопепт полностью подавляет индуцированную хемилуминесценцию (ХЛ) [23]. Для оценки антиоксидантного действия ноопепта в условиях, близких к клиническим, воспроизводили модель Fe^{2+} -индуцированной ХЛ липопротеинов сыворотки крови человека (исследования, выполненные на добровольцах, проводились совместно с Институтом неврологии РАН). Для ноопепта, как и для препаратов сравнения, наиболее выраженные изменения выявлены со стороны параметра τ (длительность латентного периода ХЛ), отражающего эндогенный антиоксидантный потенциал. Ноопепт, так же как и препараты сравнения, повышали этот показатель. Ряд возрастающей антиоксидантной активности оказался следующим: ноопепт > витамин Е > ловушка свободных радикалов PBN > пирацетам [46].

В экспериментах на диссоциированной культуре зернистых нейронов мозжечка показано, что ноопепт снижает гибель нейронов в условиях усиленного перекисного окисления, вызванного добавлением Fe_5O_4 и аскорбата натрия, а также в условиях глюкозно-кислородной депривации [1]. Нейропротективное действие ноопепта продемонстрировано также на культуре нейронов коры ГМ человека, подвергшейся действию H_2O_2 в токсических концентрациях (эксперименты, выполненные профессором J. Busciglio в Университете Farmington в США на культурах, приготовленных из тканей плодов, полученных при прерывании беременности по медицинским показаниям). Установлено, что нейроны от плодов с синдромом Дауна характеризуются ускоренной гибелью вследствие повышенной выработки свободных радикалов. Ноопепт (при его внесении в культуру в концентрации 10^{-6} М) уменьшает образование свободных радикалов, повышает выживаемость нейронов, ослабляя выраженность нарушений целостности мембран и фрагментации ДНК. Витамин Е повышает выживаемость нейронов лишь в концентрации 10^{-4} М, а пирацетам даже в высоких концентрациях уступает ноопепту по выраженности защитного эффекта [69]. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что по выраженности влияния на показатели так называемой метаболической триады ноопепт существенно превосходит пирацетам.

Изучено влияние ноопепта на ДНК-связывающую активность транскрипционных факторов (ТФ) на клет-

ках линии НЕК293, транзистентно трансфицированных люциферазными репортерными конструкциями, содержащими последовательности для связывания ТФ CREB, NFAT, NF- κ B, p53, STAT1, GAS, VDR, HSF1 и HIF-1. Показано, что ноопепт (10 мкМ) увеличивает ДНК-связывающую активность только HIF-1 и не влияет на таковую CREB, NFAT, NF- κ B, p53, STAT1, GAS, VDR и HSF1. В условиях стабилизации HIF-1, вызванной фармакологическим индуктором гипоксии $CoCl_2$, ноопепт вызывает дополнительное нарастание ДНК-связывающей активности HIF-1. Пирацетам (10 мкМ — 1 мМ) не вызывает значимых изменений ДНК-связывающей активности изученных ТФ. [6]. Известно, что активация системы HIF рассматривается в настоящее время в качестве одного из основных направлений нейропротекции при гипоксии, ишемии мозга, нейродегенеративных заболеваниях [71].

Известно, что стабилизаторы HIF-1 могут стимулировать клеточную пролиферацию, поскольку наряду с регуляцией генов, обеспечивающих адаптацию к гипоксии, HIF-1 также координирует активность генов, вовлеченных в процессы опухолевого роста, неангиогенеза и васкуляризации при канцерогенезе. В связи с этим необходимо указать, что по данным Л. Ф. Зайнулиной и соавт. [20], полученным на клеточных линиях НЕК293 и SH-SY5Y, ноопепт не изменяет распределение клеток по фазам G_1 -, S-, G_2 -клеточного цикла и не оказывает влияния на относительный уровень маркера пролиферации Ki-67. Совокупность полученных данных позволяет сделать заключение об отсутствии у ноопепта способности усиливать клеточный рост. Следует указать, что в этих же экспериментах установлена способность ноопепта снижать количество апоптотических клеток в вышеуказанных культурах, что согласуется с перечисленными выше цитопротективными эффектами ноопепта на клеточных культурах других типов.

Помимо описанных метаболических эффектов в реализацию нейропротективного действия ноопепта могут быть вовлечены и другие механизмы. Известно, что различные повреждающие воздействия, в частности дефицит кровоснабжения, ведут к образованию провоспалительных цитокинов (интерлейкины-ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также ФНО- α). Ноопепт оказывал противовоспалительное действие на различных моделях воспаления; по выраженности противовоспалительного эффекта он не уступает стандартному нестероидному противовоспалительному препарату ибупрофену [3].

Изучение влияния ноопепта на основные показатели тромбообразования показало, что он замедляет превращение протромбина в тромбин, т.е. оказывает антикоагулянтный эффект, ингибирует преобразование фибриногена в фибрин и активирует превращение плазминогена в плазмин, усиливает дестабилизацию фибрина за счет снижения активности XIII фактора свертывания крови, что свидетельствует о фибриноли-

тической активности ноопепта. При этом ноопепт не оказывал прямого антиагрегантного влияния. Отсутствие у ноопепта антиагрегантного действия (т.е. влияния на первичный гемостаз) исключает развитие при его использовании повышенной кровоточивости, опасной в условиях геморрагического инсульта. Это свойство является чрезвычайно важным, поскольку позволяет применять ноопепт на ранних фазах инсульта, когда еще окончательно не установлено, является ли инсульт ишемическим или геморрагическим [32].

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что ноопепт оказывает многофакторное нейропротективное действие, комбинируя в себе свойства первичного и вторичного нейропротектора. Прежде чем завершить доклиническое изучение ноопепта, мы выполнили оценку его эффективности на экспериментальной модели болезни Альцгеймера (БА), имеющей черты сходства с клинической патологией. Очевидно, что обычно применяемые экспериментальные модели могут давать возможность оценить как отдельные виды активности (например тесты УРПИ и УРАИ дают возможность оценить ноотропный эффект), так и несколько их, например, при применяемой нами модели ишемических повреждений мозга имела возможность оценки как нейропротективного, так и ноотропного эффектов. На таких использованных нами моделях БА как хроническое введение скополамина или введение амилоида в ядра Мейнерга, ольфакторная бульбэктомия была продемонстрирована способность ноопепта устранять нарушения поведения, вызванные перечисленными факторами [4, 33, 66, 76]. В то же время на модели БА, вызванной введением в желудочки мозга диабетогенного токсина, стрептозотоцина (СТЗ), удалось получить важные дополнительные данные о механизме действия ноопепта.

Введение СТЗ в боковые желудочки ГМ воспроизводит основные метаболические черты спорадической БА — образование в мозговой ткани амилоидных бляшек и нейрофибрилл, гибель нейронов и клеток микроглии, нарушение синтеза нейротрофических факторов, развитие оксидативного стресса, деградации холинергических нейронов мозга, нарушение когнитивных способностей [70]. В наших экспериментах [35] показано, что введение СТЗ в боковые желудочки ГМ крыс (в дозе 3 мг/кг) вызывает снижение экспрессии нейротрофических факторов и накопление малонового диальдегида в тканях гиппокампа и коры ГМ. Ноопепт, введенный в дозе 0,5 мг/кг в течение 14 дней после введения СТЗ, восстанавливает показатели долгосрочной памяти и предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов. Если у животных без ноопепта имело место снижение экспрессии нейротрофинов в гиппокампе, то у крыс, которым вводился ноопепт, отмечали стимуляцию их экспрессии, преимущественно в гиппокампе. Эти данные полностью согласуются с ранее полученными нами данными о том, что ноопепт при хроническом, в течение

28 дней, введении повышает экспрессию NGF и BDNF в коре ГМ и гиппокампе, а в гиппокампе экспрессия мРНК обоих изученных нейротрофинов усиливается уже при однократном введении [34]. Важно подчеркнуть, что основным метаболитом ноопепта, цикло-пролилглицин уже в концентрации 10^{-7} М увеличивал концентрацию BDNF в культуре гиппокампальных клеток [18].

Известно, что именно гиппокамп и кора ГМ, играющие ведущую роль в реализации мнестических функций, характеризуются наибольшей экспрессией нейротрофинов. NGF принимает участие в ремоделировании холинергических нейронов этих образований, нарушенном при БА [53]. BDNF участвует в повышении синаптической пластичности гиппокампа и коры ГМ [49]. Описанная способность ноопепта усиливать экспрессию нейротрофинов может иметь следствием повышение эффективности холинергической передачи в этих образованиях. В сочетании с выявленной в электрофизиологических экспериментах способностью ноопепта повышать чувствительность н-холинергических нейронов к действию их агониста [43], нейротрофино-позитивный эффект ноопепта может составить основу его положительного влияния на когнитивные функции. Нейротрофино-позитивное действие ноопепта, особенно на гиппокампальном уровне, может быть вовлечено в реализацию не только прокогнитивного, но и анксиолитического действия ноопепта, поскольку имеются определённые данные о связи выраженности стрессорного состояния со снижением экспрессии нейротрофинов, преимущественно в гиппокампе [55].

Способность нейротрофинов индуцировать дифференцировку и рост нейронов, усиливать восстановительные процессы в нервной ткани определяет их ведущее значение в механизмах нейропротекции при различных повреждениях ГМ, в частности, ишемии, нейродегенеративных заболеваниях, травмах. Совокупность изложенных данных позволяет высказать предположение о том, что облегчающее влияние ноопепта на нейротрофические процессы является триггерным механизмом, участвующим в реализации всех видов активности этого препарата.

Фармакокинетика субстанции и таблетированной лекарственной формы ноопепта. В связи с тем, что ноопепт является нейросихотропным препаратом, при изучении фармакокинетики необходимо было оценить его специфическую биодоступность для мозговой ткани. Теоретической предпосылкой возможного проникания молекулы ноопепта через ГЭБ является его пролин-содержащая дипептидная структура, защищенная с N- и C-концов гидрофобными группами. С другой стороны, структура ноопепта способствовала его энзиматической стабильности.

Фармакокинетика ноопепта изучалась на двух видах животных — крысах и кроликах. Ноопепт вводился внутривенно и перорально [5]. При внутривенном

введении субстанции ноопепта крысам величина $T_{1/2}$ составила 0,19 ч, при этом методом ВЭЖХ в крови определялись три метаболита — фенилацетилпролин с $T_{1/2} = 3,11$, фенилуксусная кислота $T_{1/2} = 4,66$ и цикло-пролилглицин с $T_{1/2} = 2,65$. Таким образом, ноопепт гораздо устойчивее других олигопептидов, полностью распадающихся в крови за 2–7 мин [21]. Концентрация ноопепта в ГМ во все моменты измерений была примерно в 2 раза выше, чем в крови, что свидетельствует о его высокой специфической биодоступности и тропности к нервной ткани. Из ГМ дипептид выводится медленнее, чем из плазмы. При пероральном введении ноопепта крысам он обнаруживается в плазме крови уже через 5 мин, достигая максимальной концентрации через 10 мин. При этом методе введения величина $T_{1/2}$ ноопепта равна 0,12 ч. При курсовом пероральном введении крысам в течение 1 месяца в дозе 10 мг/кг ноопепт уже через 1 ч в плазме крови и во всех внутренних органах не обнаруживается. При введении ноопепта в виде таблетированной лекарственной формы в сравнении с пероральным введением субстанции у кроликов замедляется фаза абсорбции, увеличивается время достижения максимальной концентрации и, кроме того, замедляется фаза элиминации. Среди метаболитов ноопепта с мочой из организма крысы выводится фенилуксусная кислота.

При пероральном введении субстанции ноопепта кроликам величина $T_{1/2}$ составляет 0,24 ч, т.е. в 2 раза выше, чем у крыс. Препарат определяется в плазме до 1 ч. При введении ноопепта в таблетках он определяется в плазме крови кроликов до 1,5 ч и $T_{1/2} = 0,29$ ч. Максимальная концентрация для субстанции достигается за 0,5 ч, а для таблеток — за 0,7 ч. Относительная биодоступность ноопепта в таблетках у кролика близка к 100 %.

Таким образом, ноопепт способен проникать через гастро-интестинальный и гемато-энцефалический барьеры и преодолевать действие ферментных систем желудка, кишечника и печени. Эта устойчивость и возможность проходить через биологические барьеры была заложена авторами на стадии дизайна препарата в его защищенной дипептидной про-гли-содержащей структуре. Способность ноопепта метаболизироваться до эндогенных веществ (фенилуксусной кислоты и цикло-пролилглицина), обеспечивающая возможность длительного применения препарата без развития побочных эффектов, была подтверждена при изучении фармакокинетики ноопепта в клинических условиях [19].

Токсикологическое исследование ноопепта в условиях длительного введения, выполненное в лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, показало, что препарат при введении в/б в дозах 5 и 20 мг/кг в течение 30 дней, либо в дозах 10 и 100 мг/кг внутрь в течение 180 дней не вызывает морфологических изменений в органах и тканях (за исключением обратимых изменений парен-

химы печени при 180-дневном введении в дозе 100 мг/кг), не проявляет аллергенных, мутагенных эффектов, не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию.

Приведенные выше результаты фармакологического исследования ноопепта в сочетании с результатами изучения его фармакокинетических параметров, свидетельствующих о пероральной доступности препарата, и данными токсикологической безопасности ноопепта, послужили основанием для создания в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова лекарственной формы для перорального применения — таблеток. В мае 2006 г. ноопепт в виде таблеток (10 мг) был зарегистрирован как ЛС (регистрационный номер ЛС-001577).

Клинические исследования ноопепта, проводившиеся в рамках фаз I, II, III фирмами Мастерлек и ЛЕККО под руководством академика С. Б. Середенина, продемонстрировали наличие у ноопепта сочетания ноотропного действия с транквилизирующим, вегетонормализующим, антиастеническим эффектами. На фоне применения ноопепта отмечено улучшение общего состояния у 90 % пациентов, улучшение памяти у 77 % пациентов, снижение рассеянности у 58 % пациентов, снижение утомляемости у 50 % пациентов [27]. Данные клинических исследований были подтверждены рядом объективных электрофизиологических и психофизиологических методов, включая интернациональную систему оценки когнитивных функций SANTAV. Дальнейшие пострегистрационные исследования (IV фаза), включающие мультицентровые исследования “Новатор” с участием специалистов из 12 лечебных учреждений России, подтвердили способность ноопепта достоверно улучшать беглость речи, показатели конструктивного праксиса, нейродинамических функций, памяти [48]. Исследование эффективности и безопасности ноопепта у больных дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией показало, что жалобы на ухудшение памяти снизились на 77 %, рассеянность — 58 %, раздражительность — 54 %, утомляемость — 50 %, головокружение — 31 % [24].

В настоящее время ноопепт нашёл широкое применение в медицинской практике в связи с доказанной эффективностью и безопасностью при когнитивных расстройствах различного генеза, развитием полноценного ноотропного действия уже на 2–3-й неделе применения, благоприятным профилем безопасности и широким терапевтическим окном. Согласно инструкции, применение ноопепта показано при нарушениях памяти, внимания, других когнитивных функций и эмоционально-лабильных расстройствах (в том числе у больных пожилого возраста) при: последствиях черепно-мозговой травмы FOS 7.2; посткоммоционном синдроме FOS 7.2; сосудистой мозговой недостаточности (энцефалопатиях различного генеза) I.65-I.67; астенических расстройствах R 53, F48.0.

Если во всех упомянутых выше исследованиях ноопепт применялся у больных с нерезко выраженной когнитивной недостаточностью, в исследованиях, выполненных в Научном центре психического здоровья под руководством профессора С. И. Гавриловой, препарат назначали пациентам с амнестическим типом когнитивных нарушений. В этих пилотных исследованиях, показано, что при применении ноопепта в дозе 20 – 30 мг в течение 3 месяцев положительный терапевтический эффект (по батарее тестов на лобную дисфункцию, тестам деменции Маттиса, тестам памяти и звуковых ассоциаций) отмечен у 70 % больных, при этом достоверное улучшение по 5 из 9 когнитивных тестов отмечено уже к концу 1-го месяца. Важнейшим результатом этих исследований явился тот факт, что по большинству используемых когнитивных тестов эффект был достоверно более выражен у лиц, имеющих генотип ApoE 4(+), которые относятся к группе высокого риска по развитию БА в ближайшие 3 – 5 лет [9].

Хорошая воспроизводимость эффекта ноопепта в сочетании с низкой токсичностью, связанной с эндогенной природой основных метаболитов, отсутствие лекарственной зависимости и синдрома отмены послужили причиной широкого применения этого ЛС практически во всех странах мира. В связи с этим, согласно информации ВОЗ (WHO drug information, Vol 31, No 2, 2017 Proposed INN; list 117) препарату ноопепт присвоено международное непатентованное наименование “Омберацетам” (Synonyms GVS-111, SGS-111).

Внимание исследователей последних лет привлекает вопрос о сходстве патогенетических механизмов нейродегенеративных заболеваний и сахарного диабета (СД) [54]. В литературе имеются немногочисленные, но весьма убедительные данные о существенной общности нейрохимических характеристик нейронов и β -клеток поджелудочной железы. На основании данных о сходстве патофизиологических процессов, протекающих в нейронах и β -клетках, профессором Р. У. Островской была выдвинута концепция, согласно которой сходство физиологических и патологических процессов в нейронах и β -клетках может определить сходство механизмов их защиты [36]. Такие свойства ноопепта как выраженная нейропротективная активность, основанная, в частности, на способности усиливать экспрессию нейротрофических факторов и нормализовать соотношения активности про- и антиоксидантных систем в пользу преобладания последних, послужили основанием для изучения этого дипептидного нейропротектора на модели СД 2 типа, поскольку избыток свободно-радикальных процессов и дефицит NGF, BDNF, HIF являются важнейшими патогенетическими факторами этого заболевания. Экспериментальные исследования, выполненные на СТЗ-модели СД, продемонстрировали наличие у ноопепта антигипергликемической активности, не уступающей

по выраженности эффекту современного антидиабетического препарата, ситаглиптина [37, 40]. Наличие антидиабетического эффекта у ноопепта было подтверждено группой исследователей, разработавших модель пубертатного СД [60]. В наших экспериментах показано также, что ноопепт повышает уровень глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина, сниженных при СД, и восстанавливает морфологические характеристики поджелудочной железы в условиях их повреждения стрептозотоцином [37]. Ноопепт устраняет проявления окислительного и нитрозативного стресса, вызванного введением СТЗ [38]. Если на фоне действия СТЗ содержание NGF и BDNF в поджелудочной железе и печени снижается, то ноопепт достоверно ослабляет выраженность этого снижения [68]. Известно, что при СД имеет место снижение содержания транскрипционного фактора HIF, что является важной причиной апоптоза инсулин-продуцирующих β -клеток [52]. Ноопепт вызывает избирательное повышение экспрессии HIF [6], что может быть явиться одним из механизмов цитопротективного действия этого препарата в отношении нейронов и β -клеток. Мы полагаем, что такое уникальное множественное действие ноопепта определяет наличие его цитопротективного действия, проявляющегося не только в отношении нейрональных систем, но и в отношении инсулин-продуцирующих клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный обзор подводит итоги более чем двадцатилетнего опыта изучения ноопепта как оригинального ноотропного и нейропротективного препарата и открывает перспективы его применения в качестве потенциального средства предотвращения развития нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона) и сахарного диабета. Следует отметить, что оригинальная технология создания дипептидных препаратов, развиваемая при непосредственном участии академика С. Б. Середенина, стала основой разработки в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова антипсихотического препарата с прокогнитивным эффектом дилепта, анксиолитика GB-115 с антипаническим действием и соединений, находящихся на разных фазах доклинического изучения: димерного дипептидного миметика NGF, соединения ГК-2, димерного дипептидного миметика BDNF, соединения ГСБ-106 и лиганда 18 кДа транслокаторного протеина соединения ГД-102.

Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук К. Н. Колясниковой за помощь в оформлении рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Андреева, Е. В. Стельмашук, Н. К. Исаев и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **130**(10), 418 – 421 (2000).

2. Т. А. Антипова, С. В. Николаев, Р. У. Островская и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **161**(1), 68 – 71 (2016). doi: 10.1007 / s10517-016-3344-z.
3. С. В. Алексеева, Л. П. Коваленко, А. В. Таллерова и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **75**(2), 25 – 27 (2012).
4. Н. В. Бобкова, И. В. Нестерова, В. В. Нестеров, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **131**(5), 507 – 511 (2001).
5. С. С. Бойко, В. П. Жердев, С. А. Коротков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(9), 11 – 13 (2001).
6. Ю. В. Вахитова, С. В. Садовников, С. С. Борисевич и др., *Acta Naturae*, **8**(1), 90 – 98 (2016).
7. Т. А. Воронина, С. В. Крапивин, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **107**(12), 721 – 724 (1986).
8. С. А. Гаврилова, К. С. Ус, Р. У. Островская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(4), 16 – 18 (2006).
9. С. И. Гаврилова, И. В. Кольхалов, Я. Б. Фёдорова и др., *Современная терапия психических расстройств*, **1**, 27 – 32 (2008).
10. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, С. С. Трофимов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **19**(11), 1322 – 1324 (1985).
11. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, Ф. В. Максимова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(3), 271 – 275 (1988).
12. Т. А. Гудашева, Г. Г. Розанцев, Р. У. Островская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(1), 15 – 18 (1995).
13. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, Ф. В. Максимова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(3), 276 – 281 (1989).
14. Т. А. Гудашева, Н. И. Василевич, Н. Н. Золотов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(6), 12 – 16 (1991).
15. Т. А. Гудашева, Н. И. Василевич, Р. У. Островская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(9), 12 – 17 (1996).
16. Т. А. Гудашева, С. С. Трофимов, Т. А. Воронина и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **126**(10), 411 – 413 (1999).
17. Т. А. Гудашева, А. П. Сколдинов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(2), 15 – 19 (2003).
18. Т. А. Гудашева, К. Н. Колясникова, Т. А. Антипова, С. Б. Середенин, *ДАН*, **469**(4), 492 – 495 (2016); doi: 10.7868 / S0869565216220254.
19. В. П. Жердев, С. С. Бойко, Г. Г. Незнамов и др., *Клиническая фармакокинетика*, **2**(2), 49 – 52 (2005).
20. Л. Ф. Зайнуллина, Т. В. Иванова, Р. У. Островская и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **166**(10), 457 – 461 (2018).
21. В. Е. Клуша, *Пептиды – регуляторы функций мозга*, Зинатне, Рига (1984).
22. Л. П. Коваленко, М. Г. Мирамедова, С. В. Алексеева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(2), 53 – 55 (2002).
23. Л. П. Коваленко, Н. М. Смольникова, С. В. Алексеева, и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(1), 62 – 64 (2002).
24. О. С. Левин, *Фарматека*, **9**, 6 – 13 (2015).
25. А. В. Лысенко, Н. И. Ускова, Р. У. Островская и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **60**(3), 15 – 18 (1997).
26. Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова, Т. А. Воронина и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **65**(2), 3 – 5 (2002).
27. Г. Г. Незнамов, Е. С. Телешова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 3, 33 – 42 (2008).
28. Р. У. Островская, С. С. Трофимов, Н. М. Цыбина и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **99**(3), 331 – 334 (1985).
29. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **111**(5), 498 – 500 (1991).
30. Р. У. Островская, Т. Х. Мирзоев, Ф. А. Фирова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **64**(2), 11 – 14 (2001).
31. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 73 (2002).
32. Р. У. Островская, Л. А. Ляпина, В. Е. Пасторова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(9), 34 – 37 (2002).
33. Р. У. Островская, А. П. Бельник, З. И. Сторожева, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **146**(7), 84 – 88 (2008). doi: 10.1007 / s10517-008-0211-6
34. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, А. П. Цаплина и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **146**(9), 310 – 313 (2008); doi: 10.1007 / s10517-008-0297-x.
35. Р. У. Островская, А. П. Цаплина, Ю. В. Вахитова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(1), 2 – 6 (2010).
36. Р. У. Островская, С. С. Ягубова, *Психиатрия*, **61**(1), 35 – 43 (2014).
37. Р. У. Островская, Н. Н. Золотов, И. В. Озерова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **157**(3), 321 – 327 (2014) doi: 10.1007 / s10517-014-2562-5.
38. Р. У. Островская, Т. А. Антипова, Н. Н. Золотов и др., *Молекулярная медицина*, **15**(4), 23 – 28 (2017).
39. Патент РФ 2119496 (1998), *Бюл. изобрет.*, 27 (1998).
40. Патент РФ 2563234 (2015), *Бюл. изобрет.*, 26 (2015).
41. Патент США 5439930 (1995), *Chem. Abstr.*, 124, 30405g (1995).
42. И. С. Поваров, Р. В. Кондратенко, В. И. Деревягин и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **158**(9), 336 – 338 (2014). doi: 10.1007 / s10517-015-2759-2.
43. М. А. Разумовская, Г. Б. Мурзина, Р. У. Островская и др., *Журн. высш. нервн. деят.*, **68**(4), 537 – 548 (2018); doi: 10.1134 / S0044467718040135.
44. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, *Вестн. РАМН*, № 11, 3 – 15 (1998).
45. К. С. Ус, В. А. Крайнева, И. П. Галаева и др., *Психофармакол. и биол. наркол.*, № 1 – 2, 1156-1164 (2006).
46. Т. Н. Федорова, К. С. Ус, Р. У. Островская, *Нейрохимия*, **24**(1), 69 – 73 (2007). doi: 10.1134 / S1819712407030154
47. М. А. Яркова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(8), 3 – 7 (2011).
48. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин, Л. М. Антоненко, *Лечащий врач*, № 5, 2 – 6 (2009).
49. Sh. Allen, J. J. Watson, D. Dawbarn, *Cur. Neuropharmacol.*, **9**, 559 – 573 (2011); doi: 10.2174 / 157015911798376190.
50. A. F. Brito, J. O. Fajemiroye, H. F. Neri, et al., *Chem. Biol. Drug Des.*, **90**(3), 432 – 442 (2017); doi: 10.1111 / cbdd.12961.
51. J. V. Bukanova, E. I. Solntseva, V. G. Skrebitsky, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **5**(3), 229 – 237 (2002); doi: 10.1017 / S1461145702002997.
52. K. Cheng, K. Ho, R. Stokes, C. Scott, *J. Clin. Invest.*, **120**(6), 2171 – 2183 (2010); doi: 10.1172 / JCI35846.
53. A. C. Cuello, M. A. Bruno, K. F. Bell, *Cur. Alzheimer Res.*, **4**(4), 351 – 358 (2007); doi: 10.2174 / 156720507780362245.
54. S. M. De la Monte, *Cur. Alzheimer Res.*, **9**(1), 35 – 66 (2012); doi: 10.2174 / 156720512799015037.
55. S. Eckart, H. Hürtnagl, G. Kronenberg, et al., *Neuroscience*, **245**, 129 – 135 (2013); doi: 10.1016 / j.neuroscience.2013.04.014.
56. G. Friecker, J. Drewe, *J. Pept. Sci.*, **2**(4), 195 – 211 (1996); doi: 10.1002 / psc.66.
57. Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, Р. У. Островская, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 151 – 157 (1996); doi: 10.1016 / 0223-5234(96)80448-X.
58. Т. А. Гудашева, С. С. Бойко, V. Kh. Akparov, et al., *FEBS Letters*, **391**, 149 – 151 (1996); doi: 10.1016 / 0014-5793(96)00722-3.
59. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, S. B. Seredenin, *Cur. Pharm. Des.*, **24**(26), 3020 – 3027 (2018); doi: 10.2174 / 1381612824666181008105641.
60. P. Gürbüz, H. Düzova, A. Yildiz, et al., *Life Sci.*, **233**, 116698 (2019); doi: 10.1016 / j.lfs.2019.116698.
61. X. Jia, A. L. Gharibyan, A. Öhman, et al., *J. Mol. Biol.*, **414**(5), 699 – 712 (2011); doi: 10.1016 / j.jmb.2011.09.044.
62. R. V. Kondratenko, V. I. Derevyagin, V. G. Skrebitsky, *Neurosci. Lett.*, **476**(2), 70 – 73 (2010); doi: 10.1016 / j.neulet.2010.04.005.

63. R. U. Ostrovskaya, T. A. Gudasheva, S. S. Trofimov, et al., in: *Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs*, S. B. Seredenin, V. G. Longo and G. Gavigli (eds.), Graffham Press Ltd, Edinburgh, UK (1994), pp. 79 – 91.
64. R. U. Ostrovskaya, G. A. Romanova, I. V. Barskov, et al., *Behavioral Pharmacol.*, **10**(5), 549 – 553 (1999); doi: 10.1097/00008877-199909000-00013.
65. R. U. Ostrovskaya, S. B. Seredenin, T. A. Voronina, et al., in: *Animal models in Biological Psychiatry*, A. V. Kalueff (ed.), Nova Science Publ., USA (2006), pp. 165 – 182.
66. R. U. Ostrovskaya, M. A. Gruden, N. A. Bobkova, et al., *J. Psychopharmacol.*, **21**, 611 – 619 (2007); doi: 10.1177/0269881106071335.
67. R. U. Ostrovskaya, Y. V. Vakhitova, U. Sh. Kuzmina, et al., *J. Biomed. Sci.*, **21**, 74 – 82 (2014); doi: 10.1186/s12929-014-0074-2.
68. R. U. Ostrovskaya, T. A. Antipova, S. V. Nikolaev, et al., *Neurosci. Behav. Physiol.*, **49**(7), 809 – 815 (2019); doi: 10.1007/s11055-019-00806-z.
69. A. Pelsman, C. Hoyo-Vadillo, T. A. Gudasheva, et al., *J. Int. J. Dev. Neurosci.*, **21**(3), 117 – 124 (2003); doi: 10.1016/S0736-5748(03)00031-5.
70. M. Salkovic-Petrisic, S. Hoyer, *J. Neural Transm., Suppl.*, **72**, 217 – 233 (2007); doi: 10.1007/978-3-211-73574-9_28.
71. G. Semenza, *Cell*, **148**(3), 399 – 408 (2012); doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
72. E. I. Solntseva, Ju. M. Bukanova, R. U. Ostrovskaya, et al., *Gen. Pharmacol.*, **29**, 85 – 89 (1997); doi: 10.1016/S0306-3623(96)00529-0.
73. H. Y. Steiner, F. Naider, J. M. Becker, *Mol. Microbiol.*, **16**, 825 – 834 (1995); doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02310.x.
74. K. S. Us, P. M. Klodt, V. S. Kudrin, et al., *Neurochem. J.*, **1**(2), 138 – 142 (2007); doi: 10.1134/S1819712407020055.
75. D. de Wied, *Behav Brain Res.*, **83**(1 – 2), 83 – 90 (1997); doi: 10.1016/S0166-4328(97)86050-0.
76. T. Yamamoto, J. Jin, S. Watanabe, *Behav. Brain Res.*, **83**, 57 – 62 (1997); doi: 10.1016/S0166-4328(97)86046-9.

Поступила 29.12.20

DIPEPTIDE DRUG NOOPEPT: DESIGN, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND MECHANISM OF ACTION

R. U. Ostrovskaya¹ and T. A. Gudasheva¹

¹ V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

This article presents a review of our own research and is devoted to the history of creation, pharmacological and clinical properties of the nootropic dipeptide drug Noopept. It was created at the V. V. Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow) using an original chemical-pharmacological strategy for drug design, which consists in proceeding from the known neuropsychotropic drug to a previously unknown pharmacologically active short peptide. According to this strategy, N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (GVS-111, SGS-111) called Noopept (from the words “nootropic” and “peptide”) was selected from a series of N-acylproline-containing dipeptides topologically similar to piracetam for an extended pharmacological study as a potential nootropic drug based on its high activity and preparative availability. The article presents results of the pharmacological study of Noopept, which established the presence of three main types of activity: nootropic, anxiolytic and neuroprotective. Molecular mechanisms underlying each type of activity are described. The results of pharmacokinetic studies that revealed high bioavailability of Noopept and tropism for brain tissues, and data of toxicological studies showing its low toxicity are presented. A brief description of the results of clinical studies carried out under the guidance of academician S. B. Seredenin is given.

Keywords: dipeptides; piracetam; nootropes; noopept; omberacetam; memory; neuronal damage.