

49. Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry // *Acta Pharm. Sin.* – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 3-11.

50. Yuksel C., Ongur D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders // *Biological Psychiatry.* – 2010. – № 68 (9). – P. 785-794.

Координаты для связи с авторами: Логинов Игорь Павлович – д-р мед. наук, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ДВГМУ; Савин Сергей Зиновьевич – канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской информатики Хабаровского центра новых информационных технологий ТОГУ, тел. +7-962-586-97-10, e-mail: savin.sergei@mail.ru; Солодкая Евгения Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ДВГМУ.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-19>

УДК 612.15.015:616.45-001.1.3:616.8

А.А. Колесникова, И.В. Толстенок, М.Ю. Флейшман

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: marfl@yandex.ru, г. Хабаровск

Резюме

В статье рассмотрены основные биологические эффекты пролинсодержащих олигопептидов, включающих аминокислотную последовательность Pro-Gly-Pro (глипролинов). В зарубежной научной литературе, глипролины, как класс регуляторных пептидов, рассматриваются, преимущественно, с точки зрения их участия в иммунных реакциях. В обзоре литературы показаны эффекты глипролинов на центральную нервную систему. Представленные в работе аминокислотные последовательности имеют потенциал для дальнейшего изучения и клинического применения в неврологии.

Ключевые слова: глипролины, Селанк, Семакс.

A.A. Kolesnikova, I.V. Tolstenok, M.Yu. Fleishman

BIOLOGICAL EFFECTS OF PROLIN-CONTAINING OLIGOPEPTIDES

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Abstract

The biological effects of proline-containing oligopeptides including the amino acid sequence Pro-Gly-Pro (glyprolines) are considered. In foreign scientific literature, glyprolines are studied from the point of view of their participation in immune responses. The effects of glyprolines on the central nervous system are analyzed. Amino acid sequences presented in this work have the potential for further study and clinical application in neurology.

Key words: glyprolines, Selank, Semax.

Семейство олигопептидов глипролинов объединяет широкий спектр представителей: глицин-пролин (PG), циклический глицин-пролин (cGP), N-ацетилированный пролин-глицин-пролин (PGP), циклический пролил-гидроксипролин и другие ди-, три- и тетрапептиды, содержащие пролин и глицин с дополнительным включением аргинина или лейцина в различных положениях (53).

По данным Patel D.F., Snelgrove R.J. (54), пролин-глицин-пролин (PGP) входит в состав коллагена различных типов (I, III, IV и V). При этом, в молекуле коллагена 1 типа – 28 таких последовательностей, а в молекулах коллагенов 3, 4 и 5 типов – 43, 25 и 44, соответственно. Таким образом, коллаген служит поставщиком эндогенных короткоцепочечных регуляторных пептидов глипролинового ряда. Необходимо отметить,



что поступление глипролинов в системный кровоток лимитируется ограниченным количеством пептидаз, которые могут расщеплять пептидные связи с пролином, а также пространственными особенностями (цис-транс-изомерией) пептидной связи, за которой следует пролин.

В литературе, класс регуляторных пептидов глипролинового ряда рассматривается, преимущественно, с позиции их влияния на иммунные реакции. Глипролины и их производные являются хемоаттрактантами нейтрофилов при некоторых заболеваниях, в том числе при патологии желудочно-кишечного тракта. Как регуляторы гомеостаза, глипролины выступают в роли ангиопротекторов, антикоагулянтов, а также в качестве регуляторов эффектов инсулиноподобного фактора роста (IGF) (34; 39; 46; 48). В обзоре М. Misiura и соавторов проведен анализ молекулярного механизма действия ряда глипролинов, например, Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, циклического Pro-Gly-Pro, ацетилированного и метилированного по N-концу Pro-Gly-Pro (14). Отмечается возможный механизм воздействия глипролинов на клетки – изменении генерации активных форм кислорода с дальнейшим влиянием на ядро клетки путем взаимодействия с рецептором хемокинов CXCR151. Работы Филиппенкова И.Б., Дергуновой Л.В., Лимбовской С.А., Мясоедова Н.Ф. посвящены влиянию глипролинов на транскрипцию некоторых генов в нейронах, что, в свою очередь, определяет синтез специфических белков и, опосредованно, функции клеток (21, 22).

В работе Kavitha MD исследована антиатеросклеротическая активность глипролинов. Пептид семейства глипролинов – GP, выделенный из красной микроводоросли *Porphyridium purpureum*, оказывает антисклеротическое действие за счет угнетения окисления ЛПНП активными формами кислорода, образования пенистых клеток, накопления триглицеридов и холестерина; а также ингибирования секреции провоспалительных цитокинов на животных моделях (36; 49). Этот эффект может впоследствии претендовать на клинические исследования.

В нескольких работах исследован cGP. Циклический дипептид был выделен из различных продуктов, в том числе, ягод черной смородины (39). Он может образовываться в организме из инсулиноподобного гормона роста первого типа. В ходе распада этого вещества образуется трипептид глицил-пролил-глутамат. Концевая аминокислота отщепляется и остаток циклизуется. Олигопептид оказывает различную биологическую активность (45). Например, в работах Guan J. Показано его нейропротективное действие на модели ишемического инсульта *in vivo* (47), а также способность укреплять эндотелий капилляров (39). В исследованиях команды авторов Ferro, et al. (40) доказано антиноцицептивное и противовоспалительное действие пептида cGP. Этот олигопептид может являться потенциальным кандидатом в лекарственные препараты и требуется дальнейшее всестороннее изучение его биологической активности.

Интерес к перспективе клинического использования глипролинов связан с успешным внедре-

нием в медицину глипролинсодержащих препаратов «Селанк», «Семакс» и «Ноопепт».

«Селанк» – гептапептид с последовательностью Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, созданный на основе пептида Тафтсин – Thr-Lys-Pro-Arg (фрагмент Fc-домена тяжелой цепи иммуноглобулина IgG) с добавлением трипептида Pro-Gly-Pro. «Селанк», как средство с многоплановой активностью может заменить собой несколько препаратов разных групп, при этом его побочные действия минимальны (21). Показано выраженное анксиолитическое действие пептида «Селанк», что позволило использовать его в качестве корректора стрессорных изменений в климактерический период. Применение при комплексной терапии депрессии антидепрессанта совместно с препаратом «Селанк» потенцировало действие ингибитора обратного захвата серотонина (2). Исследование в эксперименте влияния препарата «Селанк» на нарушение памяти при алкогольной интоксикации позволило выявить, что пептид в дозе 0,3 мг/кг при двукратном внутривентриальном введении предотвращает нарушение кратковременной памяти, вызванное алкогольной интоксикацией (53). При экспериментальном гипертиреозе, «Селанк» оказывает антидепрессивное и психомодулирующее действие при длительном внутривентриальном введении в дозе 200 мкг/кг (10).

«Семакс» – гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, представляющий собой последовательность АКГГ₄₋₇ с присоединением трипептида Pro-Gly-Pro. «Семакс» проявлял перед нейропротективный эффект во время операции аортокоронарного шунтирования, где использовался для профилактики последствий кислородного голодания мозга (18). Проводились исследования препарата «Семакс» при депрессивных расстройствах и когнитивных нарушениях у пациентов в остром периоде восстановления после ишемического инсульта; после курсового лечения у больных снижался уровень тревожности и депрессии (9). Исследовался эффект пептида «Семакс» в отношении поведения избегания при температурном воздействии: препарат усиливал поведение избегания и ослаблял эмоционально-афферентное поведение при раздражении кожи животных электрическим током, как при внутривентриальном, так и при внутримозговом введении в различных дозировках. Авторы высказали предположение, что механизм действия опосредован через активность супраспинальных мозговых структур (38; 56). Показано благотворное воздействие Семакса на поведение (снижение уровня тревожности, повышения способности к обучению) и уровень моноаминов в мозге новорожденных и молодых крыс, которые являлись потомством самок, получавших во время беременности препарат «Флувоксамин» (52). С использованием закрытого обогащенного крестообразного лабиринта, проводилась оценка возможности удержания внимания на объекте крысами со сниженной способностью к удержанию внимания. Доказано, что действие пептидного препарата «Семакс» при введении в дозе 0,6 мг/кг в течение 6 дней сопоставимо с действием препарата «Атомоксетин», применяемого при синдроме дефицита внимания

и гиперактивности (57). Подтвержден (24) нейропротекторный эффект препарата «Семакс» при коррекции нарушений в сетчатке глаза крыс Вистар при экспериментальной нейроретинопатии. Изучен эффект препарата «Семакс» в отношении ГАМКергической системы мозга: интраназальное введение вещества уменьшало плотность этих рецепторов (1). Показано, что при терапии синдрома дефицита внимания у крыс «Семакс» оказывает существенное влияние на количество мест связывания [G-3H](-)-сульпирида с дофаминовыми рецепторами у животных со сниженным вниманием, вызывая их нормализацию и не затрагивая при этом ГАМКВ- и NMDA-рецепторы (7). На молекулярном уровне доказано действие пептида «Семакс» на экспрессию белков мозга (43; 59). «Семакс» оказывал нормализующее влияние на содержание белков металлопротеиназы MMP-9, транскрипционного фактора c-FOS, активных JNK-киназ и активного транскрипционного фактора CREB при экспериментальном ишемическом поражении мозга у крыс (50).

Эти исследования могут служить основанием для расширения показаний к клиническому применению пептидов «Семакс» и «Селанк» (8; 17). Показана многоплановая активность этих пептидов, в том числе, нейропротекторное действие (3), которое обнаружено также у других модифицированных глипролинов (33). «Селанк» и «Семакс» благотворно влияют на окислительный статус тканей мозга при ишемии, на процессы запоминания и нейродегенерации, имеют противотревожный и ноотропный эффекты, что, в конечном итоге, делает эти препараты перспективными в гериатрической практике для профилактики и лечения таких патологий, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и других (8; 11; 15). Изучение литературных источников с применением метаанализа данных, позволяет включить природные и синтетические пептидные препараты в группу лекарственных средств с доказанной эффективностью (27).

Вместе с тем, продолжается поиск оптимальных глипролиновых последовательностей с высокой биологической активностью. Исследование интраназального введения пептида АКТГ₄₋₁₀PGP через 24 часа после черепно-мозговой травмы, выявило активирующее влияние пептида на сигнальный путь BDNF/TrkB в нейронах зубчатой извилины гиппокампа, что может способствовать пролиферации нейронов и глии (33). Проведены исследования, доказывающие, что при присоединении к молекуле АКТГ_{6,9} последовательности Pro-Gly-Pro увеличивается нейропротекторная активность молекулы; поведенческие тесты («Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Тест избегания») показывают наличие анксиолитического и ноотропного эффектов при введении пептида в дозе 0,05 мг/кг интраназально за 15 минут и 20 часов до экспериментов (10). Показано, что пептид АКТГ_{6,9}Pro-Gly-Pro улучшает мнемонические функции при внутрибрюшинном введении крысам в различных дозировках (38). АКТГ_{6,9}PGP оказывает антистрессовый эффект после острого иммобилизационного стресса крыс Вистар, что подтверждается результатами оценки

поведенческих реакций и уровня экспрессии некоторых генов (42).

Изменение аминокислотной последовательности пептида влияет на спектр его биологической активности. Исследовалось сходство и различия в эффектах пептидов АКТГ_{6,9}PGP и пептида «Семакс» при внутрибрюшинном введении в различных дозировках. Показано, что АКТГ_{6,9}PGP в тесте конфликтной ситуации по Вогелю (наказуемое поведение) вызывал повышение уровня тревожности у крыс. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ненаказуемое поведение) АКТГ_{6,9}PGP не оказывал влияния на поведение крыс. Следовательно, АКТГ_{6,9}PGP влияет на уровень тревожности у крыс в зависимости от дозы пептида и исследуемой модели поведения. Эффектов пептида «Семакс» в обеих моделях выявлено не было (4). С использованием теста принудительного плавания без отягощения исследовали поведение крыс Вистар при внутрибрюшинном введении пептидов АКТГ_{4,9}PGP и «Семакс» и сравнивали эффекты этих субстанций. Введение осуществляли за 15 минут до начала теста. Показано, что АКТГ_{4,9}PGP оказывает выраженный антидепрессивный эффект в дозе 450 мкг/кг, что выражается в увеличении времени активного плавания, сокращению времени иммобилизации и пассивного плавания. Пептид «Семакс» такого эффекта не имеет (5).

Варенцов В.И., Румянцева Т.А. и Верзилина А.Д. (25) исследовали влияние пептида Tre-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro на синтез в обонятельной луковице крыс Вистар белков-маркеров незрелости нейронов – даблкортина и нестина. Доказано, что введение глипролинового олигопептида незрелым животным удлиняет период незрелости и пролиферации нейронов, в то время как, введение его взрослым животным не имеет такого эффекта.

При оценке фармакокинетики пептидов глипролинового ряда показано, что при различном способе введения различаются концентрации пептидов в крови и мозге. При интраназальном введении различия меньше, чем при внутрибрюшинном (26; 27). Анализ различий эффектов пептидных препаратов глипролинового ряда, в зависимости от пути введения, показал, что при внутрибрюшинном введении преобладает анксиолитический эффект, а при назальном – ноотропный (1).

Присоединение трипептида PGP изменяет свойства не только пептидных молекул, но и структурно иных веществ. Присоединение трипептида PGP к байкалеину, флавоноиду, полученному из корней растения Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis Georgi*) влияет на доставку липосфер. Пептид PGP здесь использовался в качестве лиганда для нейтрофилов. За счет этого, доставка флавоноида была более адресной, а его концентрация – достаточно высокой. Это позволило флавоноиду проявить яркое антидепрессивное действие на модели стресса у крыс (35).

Сотрудниками ЦНИЛ ДВГМУ проводилась оценка выраженности окислительного стресса и морфометрических параметров клеток после черепно-мозговой травмы у белых крыс. Показано благотворное действие



пептида «Селанк» в этой экспериментальной модели (5; 25; 44). Исследования других авторов подтверждают положительное влияние пептидов «Селанк», «Семакс», пептида PGP-Leu и PGP на окислительный статус тканей головного мозга при «социальном» стрессе в эксперименте (6; 9).

В ЦНИЛ ДВГМУ было изучено влияние глипролинов Pro-Gly-Pro (PGP) и Arg-Gly-Pro (RGP) на первичную культуру пульмональных фибробластов новорождённых белых крыс в норме и при окислительном стрессе. При введении пероксида водорода в культуру, содержащую пептиды, получены данные о коррекции окислительного статуса с усилением ДНК-синтетической функции, уменьшением интенсивности люцигенин-зависимой ХМЛ (23). В исследованиях на культуре клеток показано, что этиловый эфир N-фенилпропионил-глицил-пролина

защищает культуру клеток гиппокампа от окислительного стресса, вызванного перекисью водорода (55). Эффект пептида АКГГ₆₋₉PGP в отношении окислительного стресса под действием перекиси водорода также исследовался на культуре клеток (32). Промонстрирован протективный эффект Семакса при окислительном стрессе на культуре индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), в том числе и в ходе дифференцировки в клетки нервной ткани (27).

Таким образом, широкий спектр биологической активности регуляторных пептидов семейства глипролинов позволяет считать их перспективными фармакологическими агентами при коррекции патологических процессов в центральной нервной системе и продолжать поиск оптимальных аминокислотных последовательностей.

Литература

1. Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Абдуллина А.А. и др. Преобладание ноотропного или анксиолитического эффекта пептидов Селанк, Семакс и Ноопепт в зависимости от пути их введения мышам BALB/c и C57BL/6 // *Нейрохимия*. – 2020. – Т. 37, № 3. – С. 208-219.
2. Вербенко В., Шакина Т. Новые возможности потенцирования действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина регуляторным пептидом Селанк при терапии тревожно-депрессивных расстройств // *Врач*. – 2019. – Т. 30, № 10. – С. 76-81.
3. Дергунова Л.В., Дмитриева В.Г., Филиппенков И.Б. и др. Пептидный препарат АКГГ(4-7)PGP (Семакс) подавляет транскрипцию генов провоспалительных медиаторов, индуцированную обратимой ишемией мозга крыс // *Молекулярная биология*. – 2021. – Т. 55, № 3. – С. 402-411.
4. Додонова С.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е. и др. Влияние пептидов АКГГ6-9-PGP и АКГГ4-7-PGP на уровень тревожности у крыс при наказуемом и ненаказуемом поведении // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2020. – Т. 106, № 3. – С. 283-293.
5. Додонова С.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е. и др. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов адренокортикотропного гормона у крыс // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2019. – № 4. – С. 83-89.
6. Жуйкова С.Е. Глипролины – регуляторные пептиды с интегративным действием // *Интегративная физиология*. – 2020. – № 4 (1) – С. 303-316.
7. Ковалев Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А. и др. Субхроническое введение Семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D2-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2021. – Т. 84, № 6. – С. 3-10.
8. Королева С.В., Мясоедов Н.Ф. Физиологические эффекты Селанка и его фрагментов // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. – 2019. – № 4. – С. 429-438.
9. Коцюбинская Ю.В., Казаков А.В., Сафонова Н.Ю. Влияние Семакса на эмоциональное состояние и когнитивные процессы у больных ишемическим инсультом в остром периоде // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т. 3, № 24 (399). – С. 40-44.
10. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А. и др. Ноотропные и анксиолитические эффекты гептапептида АКГГ₆₋₉Pro-Gly-Pro // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – № 6 (105). – С. 761-770.
11. Миронова Е.С., Линькова Н.С., Попович И.Г. и др. Нейропротекторные эффекты пептидов // *Успехи геронтологии*. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 299-306.
12. Надорова А.В., Чернякова И.В., Колик Л.Г. Влияние пептидного анксиолитика Селанка на когнитивные нарушения, индуцированные алкоголем, у молодых крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 3. – С. 27-33.
13. Николаев С.В., Логвинов И.О., Колясников К.Н., Антипова Т.А. и др. Нейропротекторные свойства in vitro новых глипролинов, замещенных по С-концу. – 2020. – № 2. – С. 4-10.
14. Новосадова Е.В., Арсеньева Е.Л., Антонов С.А. [и др.] Применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека для оценки нейропротекторной активности фармакологических соединений // *Биохимия*. – 2019. – Т. 84, № 11. – С. 1610-1621.
15. Орлов М.А. Терапия болезни Альцгеймера: вызовы и перспективы // *Успехи геронтологии*. – 2019. – Т. 32, № 4. – С. 639-651.
16. Применение пептида Gly-His-Lys-Pro-Gly-Pro для достижения антидепрессивного эффекта. – пат. 2020123776 Рос.Федерация: МПК C07K 14/00.
17. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКГГ4-10 // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 76-86.

18. Портник О.А., Царевская Ю.А., Ефимцев А.Ю. [и др.] Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клинико-нейропсихологическое обследование, коннектом и возможности нейропротекции // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – С. 155.
19. Северьянова Л.А., Крюков А.А., Плотиных Д.В., Долгинцев М.Е. Пептид АКТГ_{4,7}PGP: влияние на различные виды боли и вызванное болью поведение при системном и центральном введении у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 8. – С. 148-154.
20. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Абдулкадырова Э.И. и др. Влияние Селанка и Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции крыс в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – № 2 (16). – С. 53-61.
21. Стариков П., Федоров В. Использование Селанка в лечении вегетативных и психоэмоциональных расстройств при климактерическом синдроме у женщин // Врач. – 2019. – № 12 (30). – С. 48-53.
22. Сударкина О.Ю., Дмитриева В.Г., Филиппенков И.Б. и др. Исследование механизма нейропротективного действия пептидного препарата Семакс в мозге крыс в условиях ишемии-реперфузии // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 5 (214). – С. 76-78.
23. Толстенок И.В., Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н. и др. Влияние пролинсодержащих олигопептидов PGP и RGP на пролиферативную и белок-синтетическую активность в культуре пульмональных фибробластов при оксидативном стрессе // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2016. – № 1. – С. 50-53.
24. Филиппенков И.Б., Дергунова Л.В., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф. Нейропротективные эффекты пептидов в мозге: транскриптомные подходы к их исследованию (пептидная регуляция мозга). Обзор // Биохимия. – 2020. – № 3 (85). – С. 324-334.
25. Флейшман М.Ю., Толстенок И.В., Иннокентьев А.А. Влияние пептида «Селанк» на уровень окислительного стресса в головном мозге и тонкой кишке белых крыс на модели черепно-мозговой травмы // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (39). – С. 46-51.
26. Флейшман М.Ю., Якушева Н.Ю., Малофеев Ю.Б. и др. Морфометрические показатели неокортекса и гиппокампа, гепатоцитов, эпителия языка и тонкой кишки крыс при введении пептида MGHP-RGP в посттравматический период // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – № 10 (168). – С. 510-514.
27. Хавинсон В.Х., Попович И.Г., Рыжак Г.А. и др. Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины // Патогенез. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 19-29.
28. Шевченко К.В., Нагиев И.Ю., Андреева Л.А. и др. Устойчивость пролинсодержащих пептидов в биологических средах // Биомедицинская химия. – 2019. – № 3 (65). – С. 180-201.
29. Шевченко К.В., Нагиев И.Ю., Андреева Л.А. и др. Перспективы использования интраназально-го введения для доставки нейропептидов в головной мозг // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – № 2 (53). – С. 3-15.
30. Ясенева А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А. и др. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального стресса». – 2020. – № 3 (15). – С. 79-85.
31. Ясенева А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А. и др. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 3. – С. 37-45.
32. Akimov M.G., Fomina-Ageeva E.V., Dudina P.V., et al. ACTH(6-9)PGP peptide protects SH-SY5Y cells from H₂O₂, tert-butyl hydroperoxide, and cyanide cytotoxicity via stimulation of proliferation and induction of prosurvival-related genes // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 7. – DOI 10.3390/molecules26071878.
33. Alexey V.V., Kristina S.N., Vladimir F.M., et al. Phosphine modification of proline-glycine-proline tripeptide and study of its neuroprotective properties // Biochemical and biophysical research communication. – 2021. – № 21 (539). – P. 15-19.
34. Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Lyapina L.A., et al. Effect of the PRO-GLY-PRO peptide on hemostasis and lipid metabolism in rats with hypercholesterolemia // Dokl. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 453. – P. 333-335.
35. Baoyu C., Man L., Jianming L., et al. Surface modification of PGP for a neutrophil-nanoparticle co-vehicle to enhance the anti-depressant effect of baicalein // Acta Pharm Sin B. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 64-73.
36. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis // J. Mol. Med. (Berl). – 2017. – Vol. 95. – P. 1153-1165.
37. Dergunova L.V., Filippenkov I.B., Limborska S.A., Myasoedov N.F. Pharmacotranscriptomics of peptide drugs with neuroprotective properties // Medicinal Research Reviews. – 2020. – DOI 10.1002/med.21704.
38. Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Vorvul A.O. ACTH₆₋₉PGP improves memory consolidation processes in rats // Research results in pharmacology. – 2021. – № 1 (7). – P. 27-32.
39. Fan D., Alamri Y., Liu K., et al. Supplementation of blackcurrant anthocyanins increased cyclic glycine-proline in the cerebrospinal fluid of Parkinson patients: Potential treatment to improve insulinlike growth factor-1 function // Nutrients. – 2018. – Vol. 10. – P. 714.
40. Ferro J.N., de Aquino F.L., de Brito R.G., et al. Cyclo-Gly-Pro, a cyclic dipeptide, attenuates nociceptive behavior and inflammatory response in mice // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2015. – № 42. – P. 1287-1295.
41. Filippenkov I.B., Dergunova L.V., Limborska S.A., Myasoedov N.F. Neuroprotective Effects of Peptides in the Brain: Transcriptome Approach // Biochemistry (Moscow). – 2020. – Vol. 85, № 3. – P. 279-287.
42. Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., Remizova J.A. [et al.] Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress // Inter-



national Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 18. – DOI 10.3390/ijms221810054.

43. Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., Sudarkina O.Y. [et al.] Novel insights into the protective properties of ACTH₍₄₋₇₎PGP (Semax) peptide at the transcriptome level following cerebral ischaemia – reperfusion in rats // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 1-16.

44. Fleishman M.Yu., Yakusheva N.Y., Malofey Y.B., et al. Effect of MGHPPG peptide administered during the post-traumatic period on morphometric parameters of the neocortex and hippocampus, hepatocytes, and epithelium of the tongue and small intestine in rats // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2020. – № 4 (168). – P. 521-524.

45. Guan J., Harris P., Brimble M., et al. The role for IGF-1-derived small neuropeptides as a therapeutic target for neurological disorders // *Expert Opin Ther Targets*. – 2015. – № 19. – P. 785-793.

46. Guan J., Singh-Mallah G., Liu K., et al. The role for cyclic Glycineproline, a biological regulator of insulin-like growth factor-1 in pregnancy-related obesity and weight changes // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2018. – Vol. 32. – P. 465-478.

47. Guan J. Insulin-like growth factor-1 and its derivatives: Potential pharmaceutical application for ischemic brain injury. – *Recent. Pat. CNS Drug. Discov*. – 2008. – Vol. 3. – P. 112-127.

48. Hill J.W., Nemoto E.M. Matrix-derived inflammatory mediator N-acetyl proline-glycine-proline is neurotoxic and upregulated in brain after ischemic stroke // *J. Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12. – P. 214.

49. Kavitha M.D., Gouda K.G.M., Aditya Rao S.J., Shilpa T.S., Shetty N.P., Sarada R. Atheroprotective effect of novel peptides from *Porphyridium purpureum* in RAW 264.7 macrophage cell line and its molecular docking study. – *Biotechnol Lett*. – 2019. – Vol. 41. – P. 91-106.

50. Loe M.L., Suzy Indharty R.R., Siahaan A.M.P. [et al.] The effect of intranasal administration of ACTH analogue toward neural progenitor/stem cells proliferation after traumatic brain injury // *Sains Malaysiana*. – 2020. – Vol. 49. – № 2. – P. 375-382.

51. Lugovskoy S.S., Chernyaeva S.S., Peresypkina A.A. [et al.] Correction of hypertensive retinal changes in rats with Semax // *Research Results in Biomedicine*. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 272-280.

52. Manchenko D.M., Volodina M.A., Merchieva S.A. [et al.] Semax, synthetic ACTH (4–10) analogue, attenuates behavioural and neurochemical alterations following early-life fluvoxamine exposure in white rats // *Neuropeptides*. – 2021. – Vol. 86. – P. 102114.

53. Misiura M., Milyk W. Proline-containing peptides – new insight and implications: A Review // *Biofactors*. – 2019. – Vol. 45, № 6. – P. 857-866.

54. Patel D.F., Snelgrove R.J. The multifaceted roles of the matrikine Pro-Gly-Pro in pulmonary health and disease. – *Eur. Respir. Rev*. – 2018. – Vol. 27. – P. 180017.

55. Severyanova L.A., Kryukov A.A., Dolgintsev M.E., Plotnikov D.V. Peptide ACTH4-7-PGP: Effects on Various Types of Pain and Pain-Induced Behavior in Rats after Systemic and Central Administration // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 170, № 2. – P. 185-190.

56. Storozhevskiy T.P., Tukhatova G.R., Senilova Y.E., et al. Effects of Semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity // *Bull. Exp. Biol. Med*. – 2007. – Vol. 143. – P. 601-604.

57. Subarkina O.Y., Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., et al. Brain protein expression profile confirms the protective effect of the ACTH₍₄₋₇₎PGP peptide (Semax) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – № 12 (22). – P. 6179.

Literature

1. Vasilyeva E.V., Kondrakhin E.A., Abdullina A.A., et al. The predominance of the nootropic or anxiolytic effect of the Selank, Semax and Noopept peptides depending on the route of their administration to BALB / c and C57BL / 6 mice // *Neurochemistry*. – 2020. – Vol. 37, № 3. – P. 208-219.

2. Verbenko V., Shakina T. New possibilities of potentiating the action of selective serotonin reuptake inhibitors by the regulatory peptide Selank in the treatment of anxiety-depressive disorders // *Vrach*. – 2019. – Vol. 30, № 10. – P. 76-81.

3. Dergunova L.V., Dmitrieva V.G., Filippenkov I.B., et al. The peptide preparation ACTH (4-7) PGP (Semax) suppresses the transcription of genes of proinflammatory mediators induced by reversible ischemia of the rat brain // *Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 55, № 3. – P. 402-411.

4. Dodonova S.A., Bobintsev I.I., Belykh A.E., et al. Influence of ACTH6-9-PGP and ACTH4-7-PGP peptides on the level of anxiety in rats with punishable and non-punishable behavior // *Russian Physiological Journal*

named after I.M. Sechenov. – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 283-293.

5. Dodonova S.A., Bobintsev I.I., Belykh A.E., et al. Comparative study of the antidepressant activity of N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone in rats // *Kursk scientific and practical bulletin Man and His Health*. – 2019. – № 4. – P. 83-89.

6. Zhuikova S.E. Glyprolines – regulatory peptides with integrative action // *Integrative Physiology*. – 2020. – № 4 (1) – P. 303-316.

7. Kovalev G.I., Sukhorukova N.A., Kondrakhin E.A., et al. Subchronic administration of Semax increases the stability of attention in CD-1 mice through modulation of D2-dopamine receptors in the prefrontal cortex // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 84, № 6. – P. 3-10.

8. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Physiological effects of Selank and its fragments // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Series Biology*. – 2019. – № 4. – P. 429-438.

9. Kotsyubinskaya Yu.V., Kazakov A.V., Safonova N. Yu. Influence of Semax on the emotional state and cognitive processes in patients with ischemic stroke in the acute period // *Medical Alphabet*. – 2019. – Vol. 3, № 24 (399). – P. 40-44.
10. Levitskaya N.G., Glazova N.Yu., Sebentsova E.A., et al. Nootropic and anxiolytic effects of the heptapeptide ACTH6-9Pro-Gly-Pro // *Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov*. – № 6 (105). – P. 761-770.
11. Mironova E.S., Linkova N.S., Popovich I.G., et al. Neuroprotective effects of peptides // *Advances in Gerontology*. – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 299-306.
12. Nadorova A.V., Chernyakova I.V., Kolik L.G. The effect of the peptide anxiolytic Selank on alcohol-induced cognitive impairments in young rats // *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. – 2019. – № 3. – P. 27-33.
13. Nikolaev S.V., Logvinov I.O., Kolyasnikov K.N., Antipova T.A., et al. Neuroprotective in vitro properties of new glyprolines substituted at the C-terminus. – 2020. – № 2. – P. 4-10.
14. Novosadova E.V., Arsenyeva E.L., Antonov S.A., et al. The use of induced pluripotent human stem cells to assess the neuroprotective activity of pharmacological compounds // *Biochemistry*. – 2019. – Vol. 84, № 11. – P. 1610-1621.
15. Orlov M.A. Alzheimer's disease therapy: challenges and prospects // *Advances in Gerontology*. – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 639-651.
16. The use of the peptide Gly-His-Lys-Pro-Gly-Pro to achieve an antidepressant effect. – Pat. 2020123776 Russian Federation: MIIK C07K 14/00.
17. Pozhilova E.V., Novikov V.E. Pharmacodynamics and clinical use of the neuropeptide ACTH4-10 // *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 76-86.
18. Portik O.A., Tsarevskaya Yu.A., Efimtsev A.Yu., et al. Posthypoxic encephalopathy in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical neuropsychological examination and possibilities of neuroprotection // *Modern Problems of Science and Education*. – 2020. – № 2. – P. 155.
19. Severyanova L.A., Kryukov A.A., Plotnikov D.V., Dolgintsev M.E. Peptide ACTH4-7PGP: effect on various types of pain and pain-induced behavior during systemic and central administration in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 170, № 8. – P. 148-154.
20. Sergalieva M.U., Tsubizova A.A., Abdulkadyrova E.I., et al. Influence of Selank and Pro-Gly-Pro on behavioral responses of rats in the Porsolt test under conditions of experimental hyperthyroidism // *Astrakhan Medical Journal*. – 2021. – № 2 (16). – P. 53-61.
21. Starikov P., Fedorov V. The use of Selank in the treatment of autonomic and psychoemotional disorders in menopausal syndrome in women // *Doctor*. – 2019. – № 12 (30). – P. 48-53.
22. Sudarkina O.Yu., Dmitrieva V.G., Filippenkov I.B., et al. Study of the mechanism of the neuroprotective action of the peptide drug Semax in the brain of rats under conditions of ischemia-reperfusion // *Medical Genetics*. – 2020. – Vol. 19, № 5 (214). – P. 76-78.
23. Tolstenok I.V., Fleishman M.Y., Sazonova E.N., et al. Effect of proline-containing PGP and RGP oligopeptides on proliferative and protein-synthesizing activity of cultured pulmonary fibroblasts under conditions of oxidative stress // *Cellular Technologies in Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 161, № 1. – P. 184-186.
24. Filippenkov I.B., Dergunova L.V., Limborskaya S.A., Myasoedov N.F. Neuroprotective effects of peptides in the brain: transcriptomic approaches to their study (peptide regulation of the brain). Review // *Biochemistry*. – 2020. – № 3 (85). – P. 324-334.
25. Fleishman M.Yu., Tolstenok I.V., Innokentyev A.A. The effect of the Selank peptide on oxidative stress in the brain and small intestine of albino rats in a model of traumatic brain injury // *Siberian Medical Journal*. – 2019. – № 2 (39). – P. 46-51.
26. Fleishman M.Yu., Yakusheva N.Yu., Malofey Yu.B., et al. The effect of the MGHPPGP peptide on the morphometric parameters of the neocortex and hippocampus, hepatocytes, epithelium of the tongue and small intestine of rats in the posttraumatic period // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – № 10 (168). – P. 510-514.
27. Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Ryzhak G.A., et al. Medicinal peptide drugs in the aspect of evidence-based medicine // *Pathogenesis*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 19-29.
28. Shevchenko K.V., Nagiev I.Yu., Andreeva L.A., et al. Stability of proline-containing peptides in biological media // *Biomedical Chemistry*. – 2019. – № 3 (65). – P. 180-201.
29. Shevchenko K.V., Nagiev I.Yu., Andreeva L.A., et al. Prospects for the use of intranasal delivery of neuropeptides to the brain // *Chemical and Pharmaceutical Journal*. – 2019. – № 2 (53). – P. 3-15.
30. Yasenevskaya A.L., Samotruueva M.A., Tsubizova A.A., et al. Effect of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain under conditions of «social stress». – 2020. – № 3 (15). – P. 79-85.
31. Yasenyavskaya A.L., Samotruueva M.A., Tsubizova A.A., et al. Influence of neuropeptides on the psychoemotional state in conditions of «social» stress // *Kursk scientific and practical bulletin «Man and His Health»*. – 2020. – № 3. – P. 37-45.
32. Akimov M.G., Fomina-Ageeva E.V., Dudina P.V., et al. ACTH(6-9)PGP peptide protects SH-SY5Y cells from H₂O₂, tert-butyl hydroperoxide, and cyanide cytotoxicity via stimulation of proliferation and induction of prosurvival-related genes // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 7. – DOI 10.3390/molecules26071878.
33. Alexey V.V., Kristina S.N., Vladimir F.M., et al. Phosphine modification of proline-glycine-proline tripeptide and study of its neuroprotective properties // *Biochemical and biophysical research communication*. – 2021. – № 21 (539). – P. 15-19.
34. Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Lyapina L.A., et al. Effect of the PRO-GLY-PRO peptide on hemostasis and lipid metabolism in rats with hypercholesterolemia // *Dokl. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 453. – P. 333-335.
35. Baoyu C., Man L., Jianming L., et al. Surface modification of PGP for a neutrophil-nanoparticle co-



vehicle to enhance the anti-depressant effect of baicalein // *Acta Pharm Sin B.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 64-73.

36. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2017. – Vol. 95. – P. 1153-1165.

37. Dergunova L.V., Filippenkov I.B., Limborska S.A., Myasoedov N.F. Pharmacotranscriptomics of peptide drugs with neuroprotective properties // *Medicinal Research Reviews.* – 2020. – DOI 10.1002/med.21704.

38. Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Vorvul A.O. ACTH₆₋₉ PGP improves memory consolidation processes in rats // *Research results in pharmacology.* – 2021. – № 1 (7). – P. 27-32.

39. Fan D., Alamri Y., Liu K., et al. Supplementation of blackcurrant anthocyanins increased cyclic glycine-proline in the cerebrospinal fluid of Parkinson patients: Potential treatment to improve insulinlike growth factor-1 function // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – P. 714.

40. Ferro J.N., de Aquino F.L., de Brito R.G., et al. Cyclo-Gly-Pro, a cyclic dipeptide, attenuates nociceptive behavior and inflammatory response in mice // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2015. – № 42. – P. 1287-1295.

41. Filippenkov I.B., Dergunova L.V., Limborska S.A., Myasoedov N.F. Neuroprotective Effects of Peptides in the Brain: Transcriptome Approach // *Biochemistry (Moscow).* – 2020. – Vol. 85, № 3. – P. 279-287.

42. Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., Remizova J.A. [et al.] Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – Vol. 22, № 18. – DOI 10.3390/ijms221810054.

43. Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., Sudarkina O.Y. [et al.] Novel insights into the protective properties of ACTH₍₄₋₇₎ PGP (Semax) peptide at the transcriptome level following cerebral ischaemia-reperfusion in rats // *Genes.* – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 1-16.

44. Fleishman M.Yu., Yakusheva N.Y., Malofey Y.B., et al. Effect of MGHPPG peptide administered during the post-traumatic period on morphometric parameters of the neocortex and hippocampus, hepatocytes, and epithelium of the tongue and small intestine in rats // *Bulletin of experimental biology and medicine.* – 2020. – № 4 (168). – P. 521-524.

45. Guan J., Harris P., Brimble M., et al. The role for IGF-1-derived small neuropeptides as a therapeutic target for neurological disorders // *Expert Opin Ther Targets.* – 2015. – № 19. – P. 785-793.

46. Guan J., Singh-Mallah G., Liu K., et al. The role for cyclic Glycineproline, a biological regulator of insulin-like growth factor-1 in pregnancy-related obesity and weight changes // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2018. – Vol. 32. – P. 465-478.

47. Guan J. Insulin-like growth factor-1 and its derivatives: Potential pharmaceutical application for ischemic brain injury. – *Recent. Pat. CNS Drug. Discov.* – 2008. – Vol. 3. – P. 112-127.

48. Hill J.W., Nemoto E.M. Matrix-derived inflammatory mediator N-acetyl proline-glycine-proline is neurotoxic and upregulated in brain after ischemic stroke // *J. Neuroinflammation.* – 2015. – Vol. 12. – P. 214.

49. Kavitha M.D., Gouda K.G.M., Aditya Rao S.J., Shilpa T.S., Shetty N.P., Sarada R. Atheroprotective effect of novel peptides from *Porphyridium purpureum* in RAW 264.7 macrophage cell line and its molecular docking study. – *Biotechnol Lett.* – 2019 – Vol. 41. – P. 91-106.

50. Loe M.L., Suzy Indharty R.R., Siahaan A.M.P. [et al.] The effect of intranasal administration of ACTH analogue toward neural progenitor/stem cells proliferation after traumatic brain injury // *Sains Malaysiana.* – 2020. – Vol. 49. – No 2. – P. 375-382.

51. Lugovskoy S.S., Chernyaeva S.S., Peresypkina A.A. [et al.] Correction of hypertensive retinal changes in rats with Semax // *Research Results in Biomedicine.* – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 272-280.

52. Manchenko D.M., Volodina M.A., Merchieva S.A. [et al.] Semax, synthetic ACTH (4–10) analogue, attenuates behavioural and neurochemical alterations following early-life fluvoxamine exposure in white rats // *Neuropeptides.* – 2021. – Vol. 86. – P. 102114.

53. Misiura M., Milyk W. Proline-containing peptides – new insight and implications: A Review // *Biofactors.* – 2019 – Vol. 45, № 6. – P. 857-866.

54. Patel D.F., Snelgrove R.J. The multifaceted roles of the matrikine Pro-Gly-Pro in pulmonary health and disease. – *Eur. Respir. Rev.* – 2018 – Vol. 27. – P. 180017.

55. Severyanova L.A., Kryukov A.A., Dolgintsev M.E., Plotnikov D.V. Peptide ACTH4-7-PGP: Effects on Various Types of Pain and Pain-Induced Behavior in Rats after Systemic and Central Administration // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2020. – Vol. 170, № 2. – P. 185-190.

56. Storozhevych T.P., Tukhatova G.R., Senilova Y.E., et al. Effects of Semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 143. – P. 601-604.

57. Subarkina O.Y., Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., et al. Brain protein expression profile confirms the protective effect of the ACTH₍₄₋₇₎ PGP peptide (Semax) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – № 12 (22). – P. 6179.

Координаты для связи с авторами: Колесникова Анна Александровна – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, старший преподаватель кафедры фармации и фармакологии ДВГМУ, e-mail: anna-kostina-88@mail.ru; Толстенок Иван Владимирович – канд. биол. наук, доцент кафедры химии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-64-26, e-mail: toiv@bk.ru; Флейшман Марина Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: marfl@yandex.ru.

«Дальневосточный медицинский журнал»
включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ, <http://elibrary.ru/>)

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71790 от 08.12.2017 г.

Основан в 1935 г.
Возрожден в 1995 г.

Адрес редакции:
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Ответственный секретарь *Е. В. Казакова*
Техн. редактор, корректор *А. А. Додонова*
Оригинал-макет *Ю. В. Назаренко*