



СОЗДАНИЕ ДИПЕПТИДНОГО НООТРОПА: ОТ ИДЕИ ДО ПРЕПАРАТА

Профессор Р.У. ОСТРОВСКАЯ

НИИ ФАРМАКОЛОГИИ им. В.В.Закусова РАМН

Казанская Медицинская Академия, 15-16 .10. 2010

**Основные формы патологии,
сопровождающиеся
когнитивным дефицитом:**

**ВОЗРАСТНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ
ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

ИНСУЛЬТ

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА)

ДИАБЕТ

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**

**ЗАДЕРЖКИ УМСТВЕННОГО
РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ**

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Старение населения: в 1950 г. Лица старше 60 лет составляли 8%, в 2050 их число достигнет 25%.

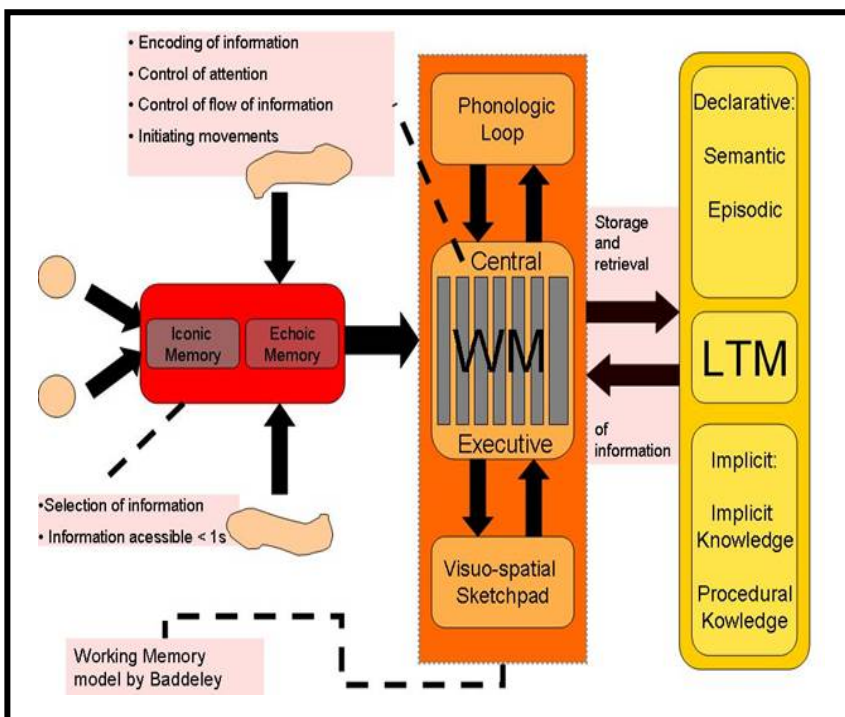
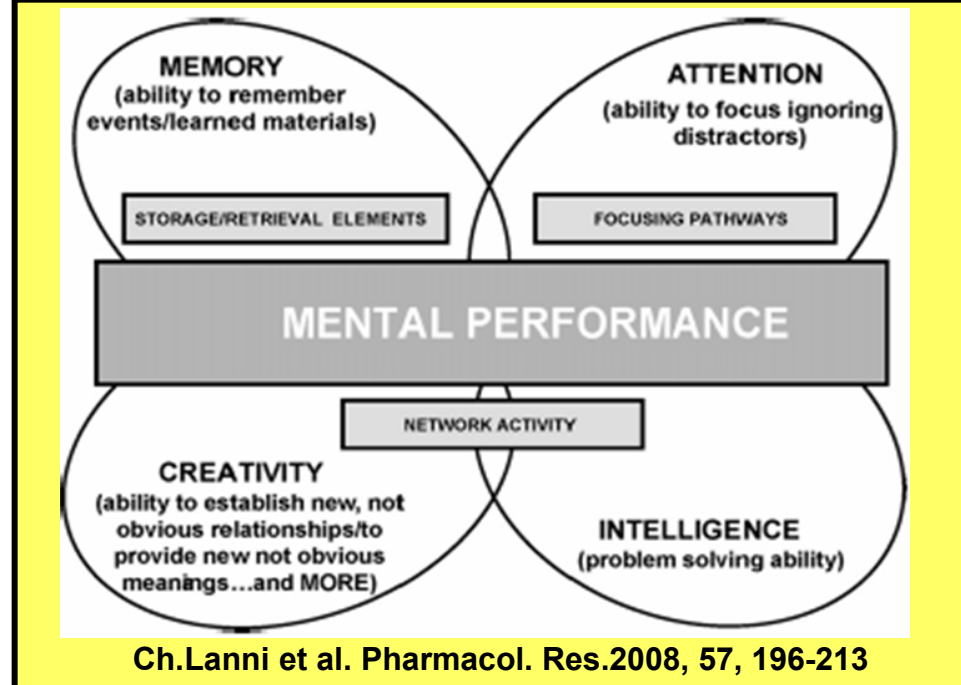
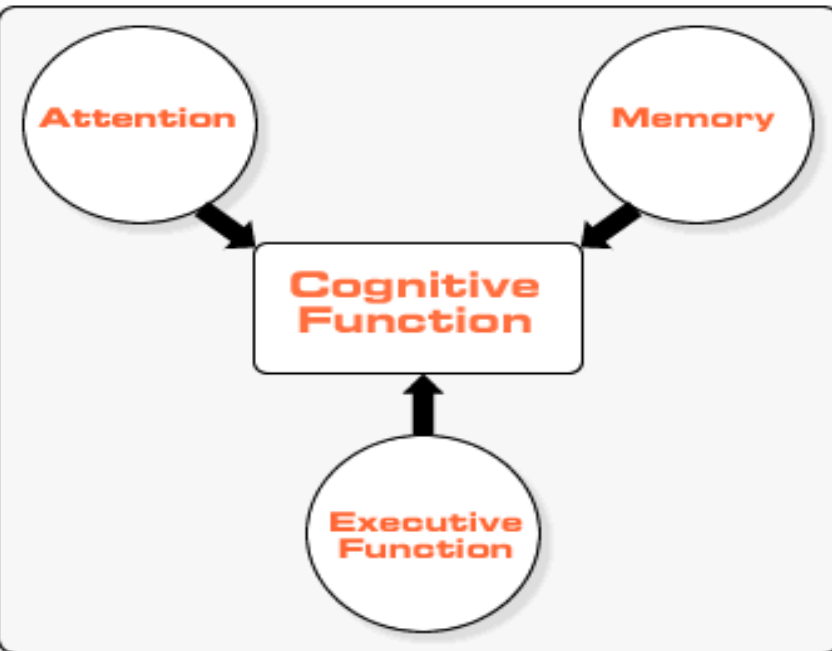
Распространенность инсультов в мире 1%. Ежегодно в России регистрируется 450000 случаев

Мягкие когнитивные нарушения у 15% людей старше 70. Около 12 % этих людей в течение 1-2 лет прогрессирует в БА. Частота БА после 65 лет удваивается каждые 10 лет В мире число людей , страдающих БА в настоящее время , составляет 30 млн

Около 1 % мирового населения

От 0.5 до 2.5 % в зависимости от критерия IQ)

Частота – до 1% популяции



MEASURE OF MENTAL PERFORMANCE IN CLINICAL PHARMACOLOGY	
MEMORY	CONT. MEMORY TASKS
SENSO-MOTOR COORDINATION	SPEED OF REACTION
INFORMATIONAL PROCESSING	PREPULSE INHIBITION
PSYCHOMOTOR PERFORMANCE	STIMUL. CAR DRIVING
SENSORY SKILLS	VIGILANCE TASK
MOTOR ABILITY	FINGER TAPPING
ELECTROPHYSIOLOGY POTENTIALS	EEG, EVOKED

FROM : Allain et al. Impaired cognition and attention in adults: pharmacological management strategies . Neuropsych Dis and Treatm. 2007, 3(1),103-116.

COGNITION ENHANCERS= COGNITION ACTIVATORS= INTELLIGENCE BOOSTERS SMART DRUGS , НООТРОПЫ

Ноотропное
вещество

Нейропротек-
тивный агент

- **ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА:**
- **улучшают обучаемость, память, внимание**
- **облегчают ассоциативную передачу в коре ГОЛОВНОГО МОЗГА**
- **повышают устойчивость к действию различных повреждающих факторов.**
- ***Родоначальник класса-пирацетам***

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ
ВЕЩЕСТВ,
ВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ
КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ:

ПИРАЦЕТАМ И ЕГО ДЕРИВАТЫ

ХОЛИНОПОЗИТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

(ПРЕДШЕСТВЕННИКИ АЦХ,
АГОНИСТЫ,

ИНГИБИТОРЫ АЦХ-ЭСТЕРАЗЫ)

ГЛЮТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ В-ВА

(АКТИВАТОРЫ ГАМЦИНОВОГО САЙТА,
БЛОКАТРЫ ГАМ. ТРАНСПОРТЕРА,
АЛЛОСТЕРИЧ, АМПА-МОДУЛЯТОРЫ,
ПОЗИТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ *mGluRs*,
БЛОКАТОРЫ NMDA РЕЦЕПТОРОВ

АНТИОКСИДАНТЫ, «ЛОВУШКИ
СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ»

НЕЙРОПЕПТИДЫ (с

Нейропептиды играют особую роль, так как являются эндогенными регуляторами функций ЦНС и имеют ряд преимуществ перед другими группами эндогенных веществ

высокая физиологическая активность, относительная длительность эффекта

наличие нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и способность к регуляции экспрессии других сигнальных молекул

многофункциональность нейропептидов, включая наличие трофических, медиаторных и эффекторных свойств

минимум побочных эффектов;

Проблемы создания лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов :

Низкая энзиматическая устойчивость,

Плохая проницаемость ГЭБ

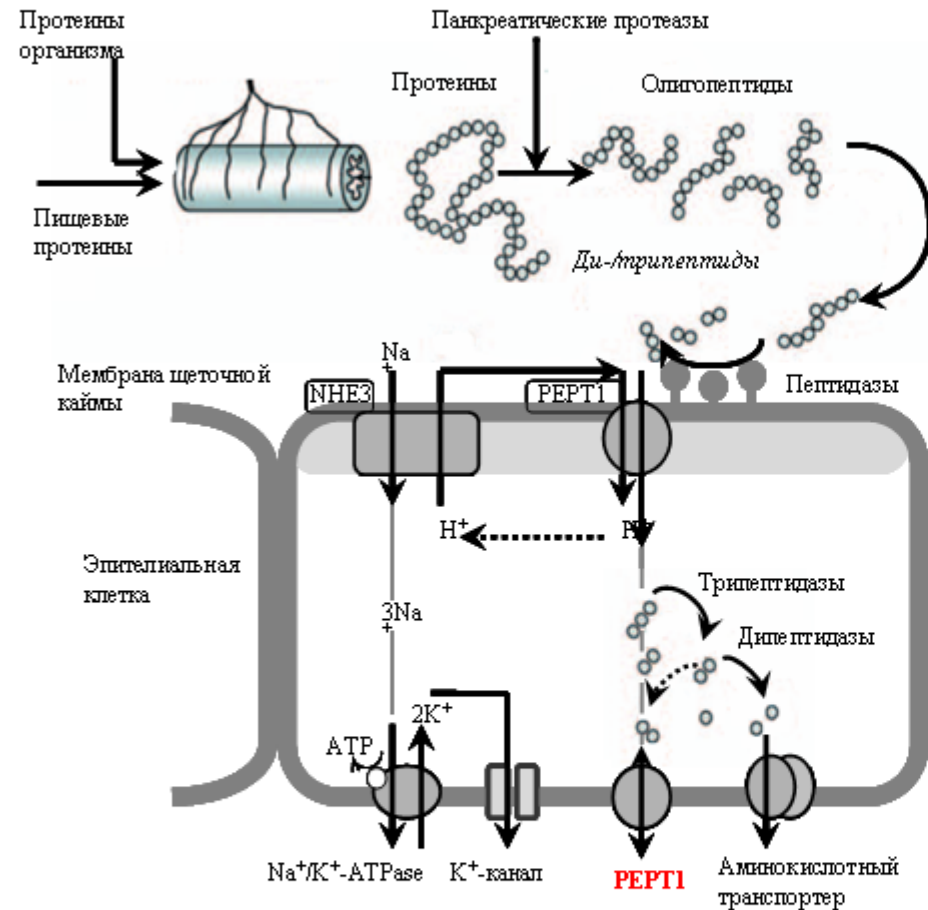
Полифункциональность

Протеолиз

Основные подходы к использованию пептидов в качестве лекарств :

- Специальные формы доставки ;
- Ингибирование деградации пептидов;
- Модификация исходных пептидов
D – аминокислотами, введением стабилизирующих групп;
- Дизайн коротких активных пептидов, среди которых особое место занимают дипептиды

Абсорбция пептидов в ЖКТ



ДИПЕПТИДЫ характеризуются большей стабильностью, наличием специфических АТФ-зависимых мест транспорта и биодоступностью для мозга.



Пионерский подход, предложенный Т.А. Гудашевой в 1985 и развиваемый в Институте Фармакологии более 20 лет, состоит в дизайне дипептидов , которые имитируют структуру



**Непептидного прототипа
с определенной нейротропной
активностью**

**Активного фрагмента
исходного пептида с
аналогичной активностью**

На основании структуры пирацетама как непептидного ноотропа и аргинин-вазопрессина как пептида с доминирующей мнемотропной активностью были получены дипептиды, содержащие одну из двух пирролидин-карбоксильных кислот- пироглютамат или пролин.

Доказательства участия аргинин-вазопрессина (АВП) в осуществлении когнитивных функций

• Концентрация в мозге АВП уменьшается с возрастом. Экспрессия генов V(1a) рецепторов с возрастом снижается

• АВП вовлечен в нейро-репаративный процесс: сам АВП и его метаболиты, AVP 4-9 и AVP 5-8 оказывают нейротрофический эффект (нейрональные культуры).

Крысы линии Brattleboro (“естественные “ нокауты По АВП)демонстрируют дефицит обучения и памяти, а также задержку развития мозга.

Дефицит АВП сопровождается мисридингом протеинов, накоплением бета-амилоида и убиквитина (*Van Leeuwen, Neuroscience letters 2004, 361. 124-127*).

Post mortem анализ мозга людей с болезнью Альцгеймера обнаруживает уменьшение количества АВП-содержащих нейронов

мРНК AVP в 3 раза ниже у людей с болезнью Альцгеймера, чем в контрольной группе людей того же возраста

➤ ***Arginine-vasopressine (AVP)***

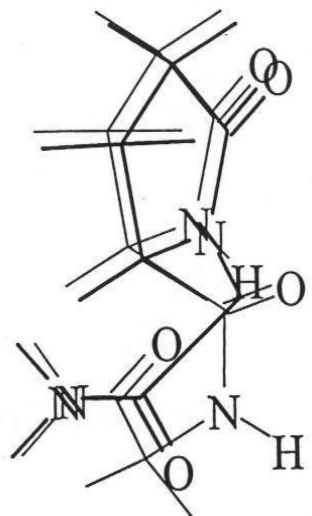
Cys-Tyr-Phe-Glu-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂

➤ ***AVP (4-9)***

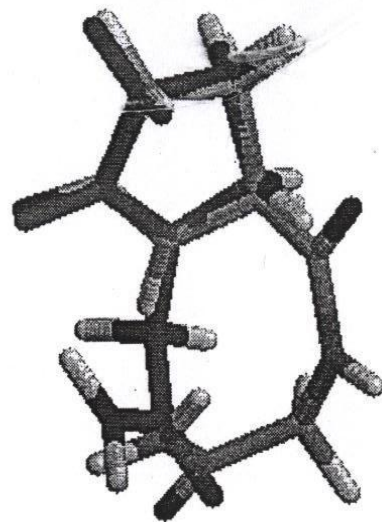
pGlu-Asn-Cys(Cys)-Pro-Arg-Gly-NH₂

➤ ***Pyroglutamyl-asparagine amide , PGA***

L-pGlu-L-Asn-NH₂



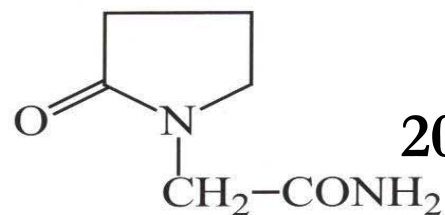
А



Б

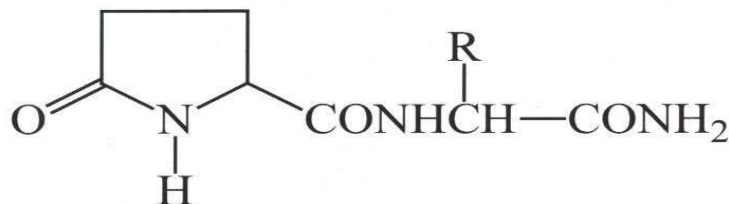
Наложение молекул пиретама (жирная линия) и L-pGlu-Gly-NH₂ (светлая линия) в цисоидной конформации на моделях Дрейдинга(А) и с использованием программы PCModel (Б).

PEPTIDE ANALOGS OF PIRACETAM



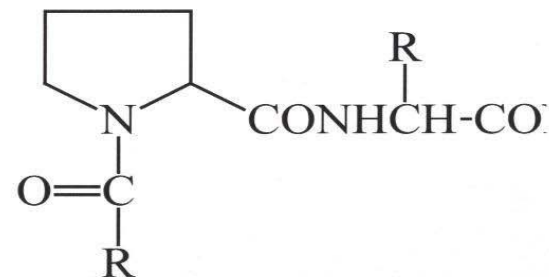
200-800 mg/kg

Piracetam



Pyroglutamyl-containing
dipeptides

0,001 – 1,0 mg/kg



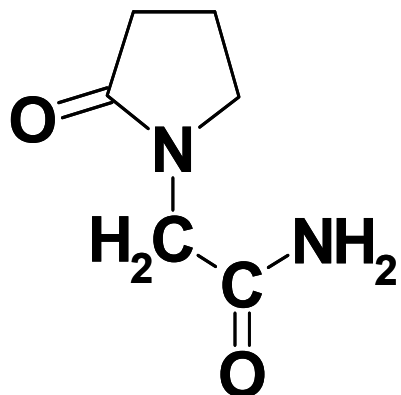
Prolyl-containing
dipeptides

0,01 – 1,2 mg/kg

□

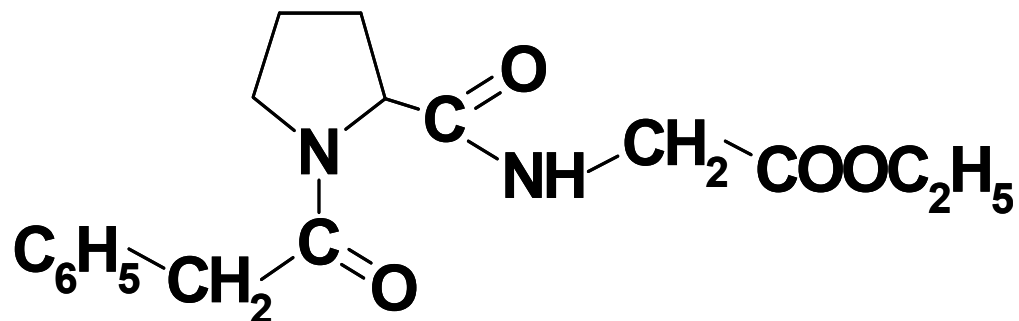
PATENT US 5,439,930
Seredenin et al. 1995

ПИРАЦЕТАМ И ЕГО ПЕПТИДНЫЙ АНАЛОГ ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР N-ФЕНИЛАЦЕТИЛ-L- ПРОЛИЛГЛИЦИНА



ПИРАЦЕТАМ

(200 – 800 мг/кг)



НООПЕПТ (ГВС – 111)

(0,01 – 1,2 мг/кг)

Для выявления ноотропной активности предложено
использовать следующие экспериментальные тесты:

Ассоциативное обучение
с отрицательным подкреплением

(Тест пассивного избегания, тест
активного избегания)

Ассоциативное обучение
с положительным подкреплением

(Т-образный лабиринт)

Пространственная ориентация и память (водный лабиринт)

Контекстуальная память

Неассоциативное обучение
(угашение)

Для выявления анксиолитической активности:

“Открытое поле”, приподнятый лабиринт,
конфликтное поведение.

Нарушения когнитивных функций и нейрональные повреждения (*) вызывались следующими воздействиями :

1. Электрошок *

2. Амнестические агенты
(скополамин, диазепам ,
цетиловый эфир пролина,
клофелин, МК-801, кетамин)

3. Пrenатальные повреждения*
Алкоголь, морфин, гипоксия

4. Старение*
Естественное старение,
Ускоренное старение
(алкоголь, холестерин)

5. Модели болезни Альцгеймера

β-амилоид в ядра Мейнерта
Стрептозоцин в желудочки мозга
Скополамин (хронический)
Ольфакто-бульбэктомия *

6. Ишемия мозга*

фотохимический тромбоз коры
перевязка средней мозг. артерии
геморрагический инсульт
2-х сторонняя окклюзия а.а.carotis
пережатие аорты (клиническая
смерть)

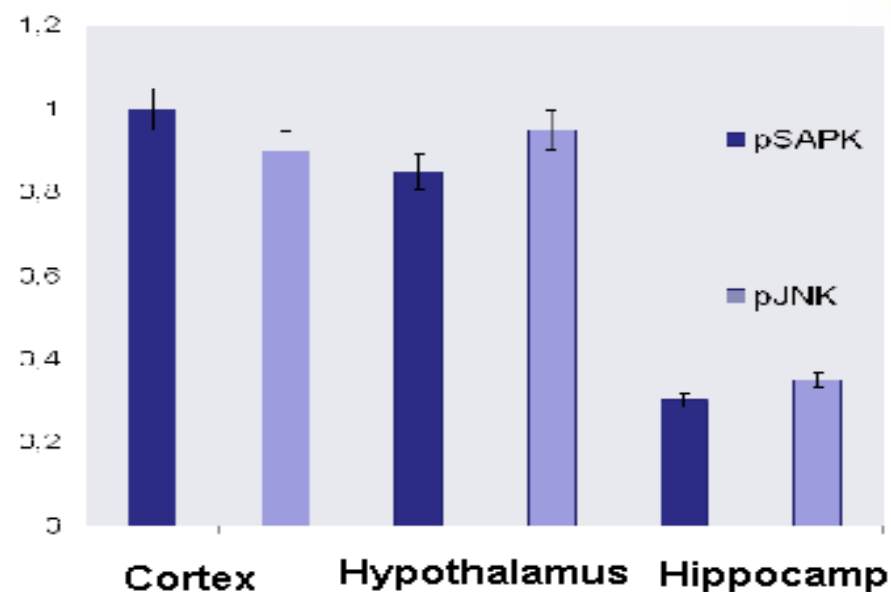
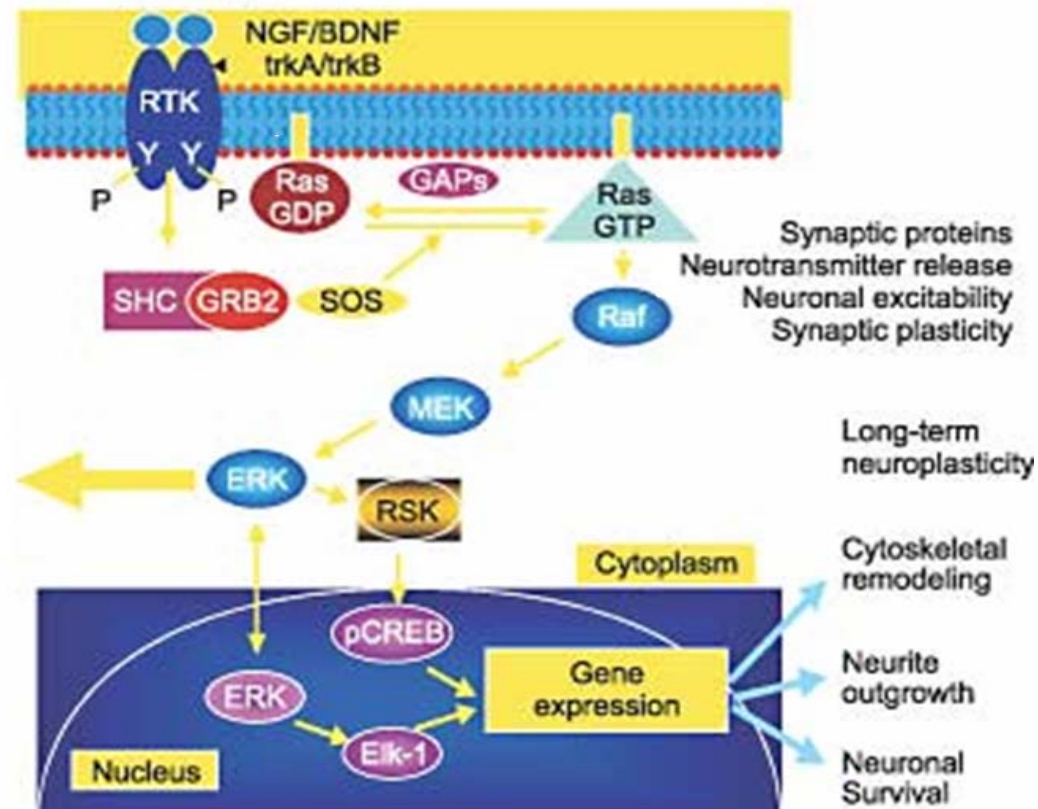
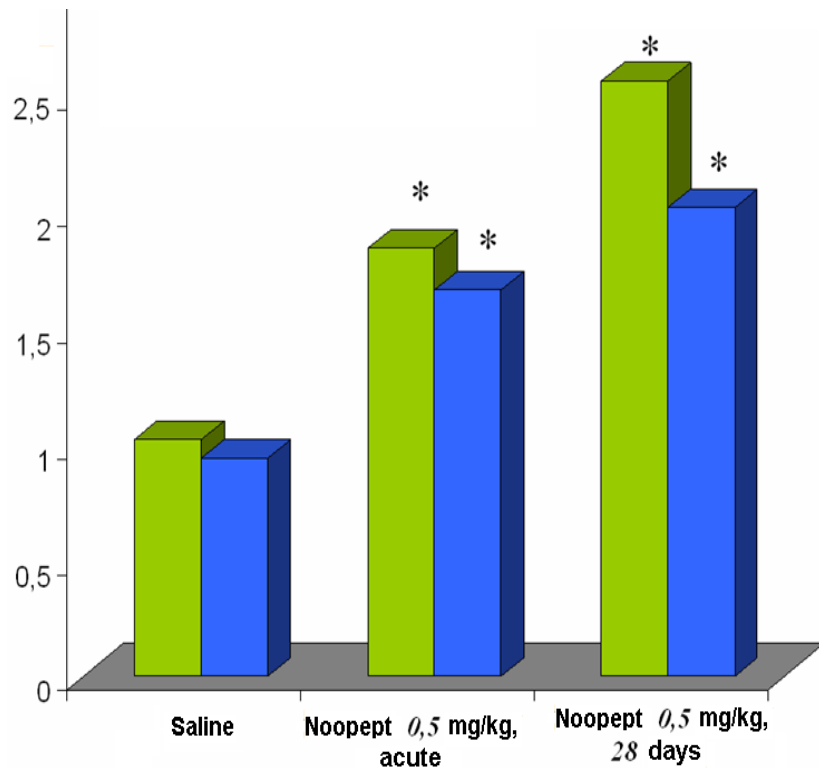
7. Лобэктомия, компрессия *

НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ НООПЕПТА:

- ✗ Ослабление амнетического эффекта электрошока, скополамина, цетилового эфира пролина, МК-801, кетамина в тесте УРПИ
- ✗ Облегчение обучаемости в тесте УРАИ, водном лабиринте, контекстуальном обучении
- ✗ Облегчение неассоциативного обучения (угашения)
- ✗ Ослабление мнестического дефицита, вызванного травмой мозга, ишемией, геморрагическим воздействием
- ✗ Предотвращение отсроченных нарушений поведения у потомства, вызванных пренатальным воздействием алкоголя, гипоксии, морфина.
- ✗ Эффективность на моделях болезни Альцгеймера: ольфакторная бульбэктомия, бета-амилоид в базальные ядра, стрептозоцин в желудочки мозга, хронический холинергический дефицит

АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НООПЕПТА: “открытое поле” на инбредных мышах, приподнятый лабиринт, конфликтное поведение

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ: **in vivo**- уменьшение объема некротической зоны при кортикальном и корково-подкорковом инсультах, **in vitro** увеличение выживаемости нейронов в культуре тканей, подвергшейся воздействию H_2O_2 глутамата, глюкозо-кислородной депривации, в культуре человеческих нейронов (абортированные плоды с диагностированным синдромом Дауна)



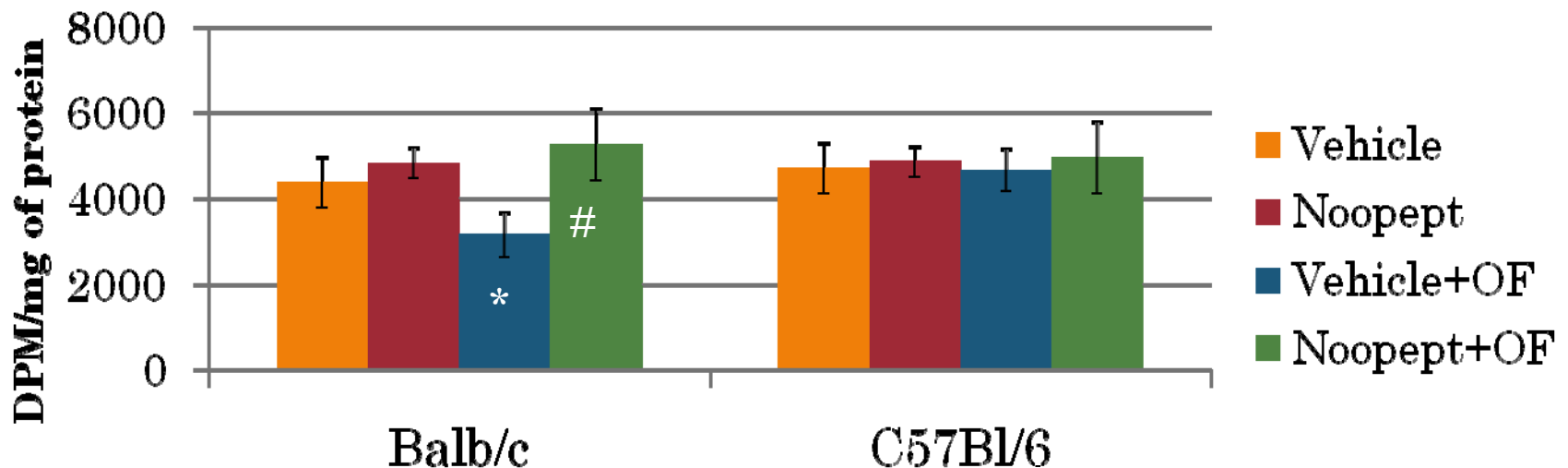
Совместные экспер. с
Институтом биохимии
и генетики Уфинского
центра РАН

“OPEN FIELD” TEST

Noopept effects on inbred mice behavior

Line mice	Compounds	PA	CA	VA	TLA
Balb/c	Vehicle	20,6±3,3	0,5±0,2	-	21,1±3,3
	Noopept (1,5 mg/kg)	50,8±8,3*	0,9±0,6	-	51,7±8,4*
C57Bl/6	Vehicle	89,0±6,3	22,8±2,8	9,0±1,4	125,5±9,2
	Noopept (1,5 mg/kg)	92,3±2,3	21,7±0,9	8,1±1,3	122,1±7,2

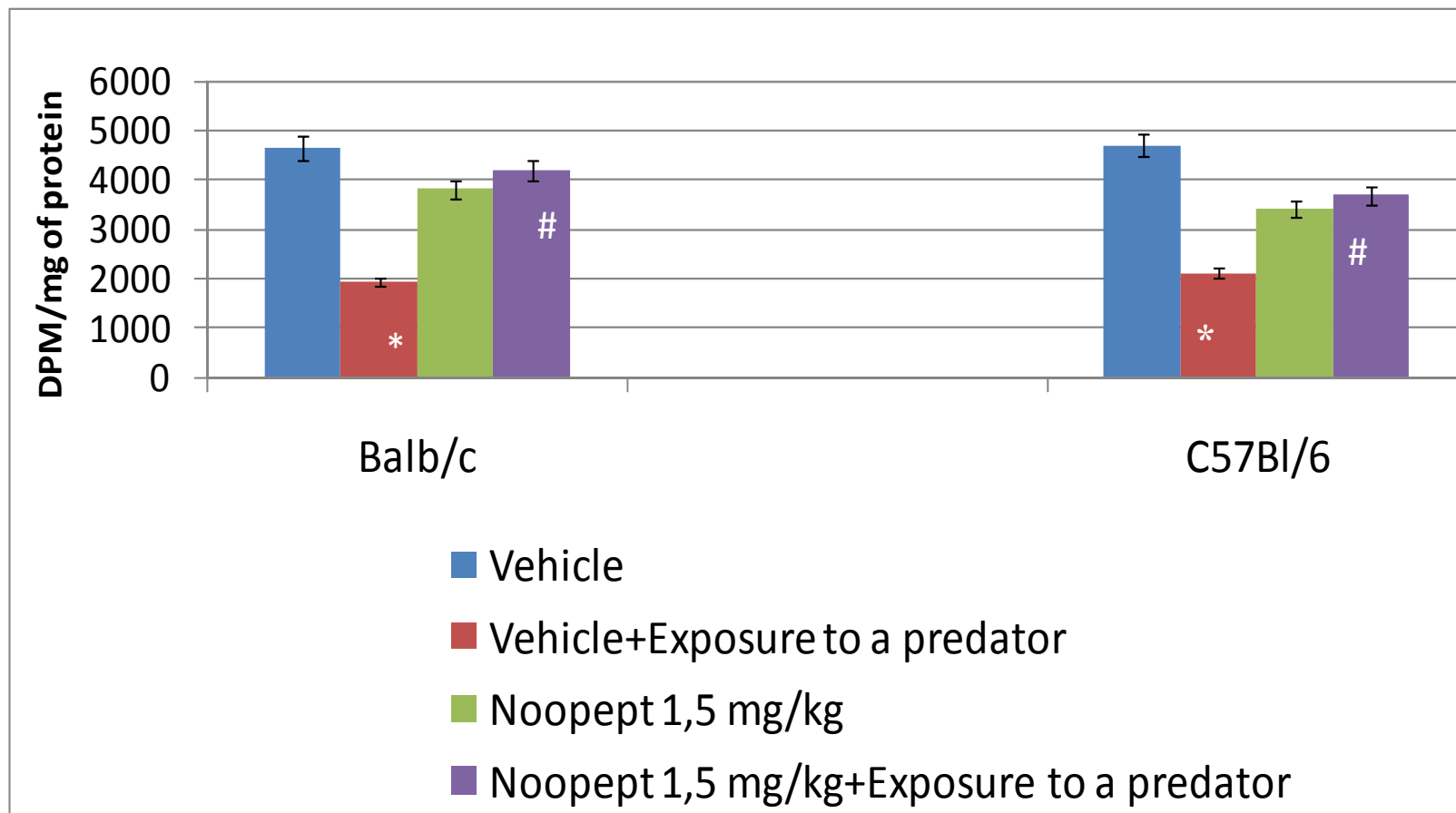
Effect of Noopept on ³H- flunitrazepam binding level in the brain membranes of inbred mice



*-p<0.05 compared with “vehicle”; #-p<0.05 compared with “vehicle+OF”

“Exposure to a predator” test

Effect of Noopept on ^3H - flunitrazepam binding level in the brain membranes of inbred mice



*-p<0.05 compared with “vehicle”;

#-p<0.05 compared with “vehicle+Exposure to a predator”

***М.А. Яркова ,
лаборатория
фармакогенетики***

СВОЙСТВА НООПЕПТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВА

Особенности фармакокинетики и токсикологии	Свойства
Первый энзиматически устойчивый дипептид, сохраняющий активность при пероральном введении (эксперимент)	Возможен пероральный прием
Имеет высокую биодоступность	На 99,7% проникает в кровоток
Метаболизируется с образованием активных метаболитов	Цикло-пролилглицин – основной метаболит, эндогенный дипептид с ноотропной активностью, сохраняется в мозговой ткани до 5 часов
Накапливается в большей концентрации в ЦНС, чем в крови	Имеет тропность к тканям мозга
Не оказывает повреждающего влияния на внутренние органы , не обладает тератогенным, иммунотоксическим., мутагенным эффектами	Не вызывает токсических эффектов, не кумулирует в организме при длительном применении

Клинические исследования Ноопепта проводилась на 600 (250 + 350) пациентах (в рамках фаз II, III и пострегистрационных исследований) с мягкими когнитивными нарушениями (MMSE - 27-28 баллов) цереброваскулярного и пост-травматического генеза

Оценивались следующие параметры:

Психо- физиологическое тестирование CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Самооценка, краткий когнитивный тест(BCRS), тестирование когнитивных возможностей(CCSE), минимальная оценка умственного статуса(MMSE) , тест Спилберга-Ханина, Количественный анализ ЭЭГ.

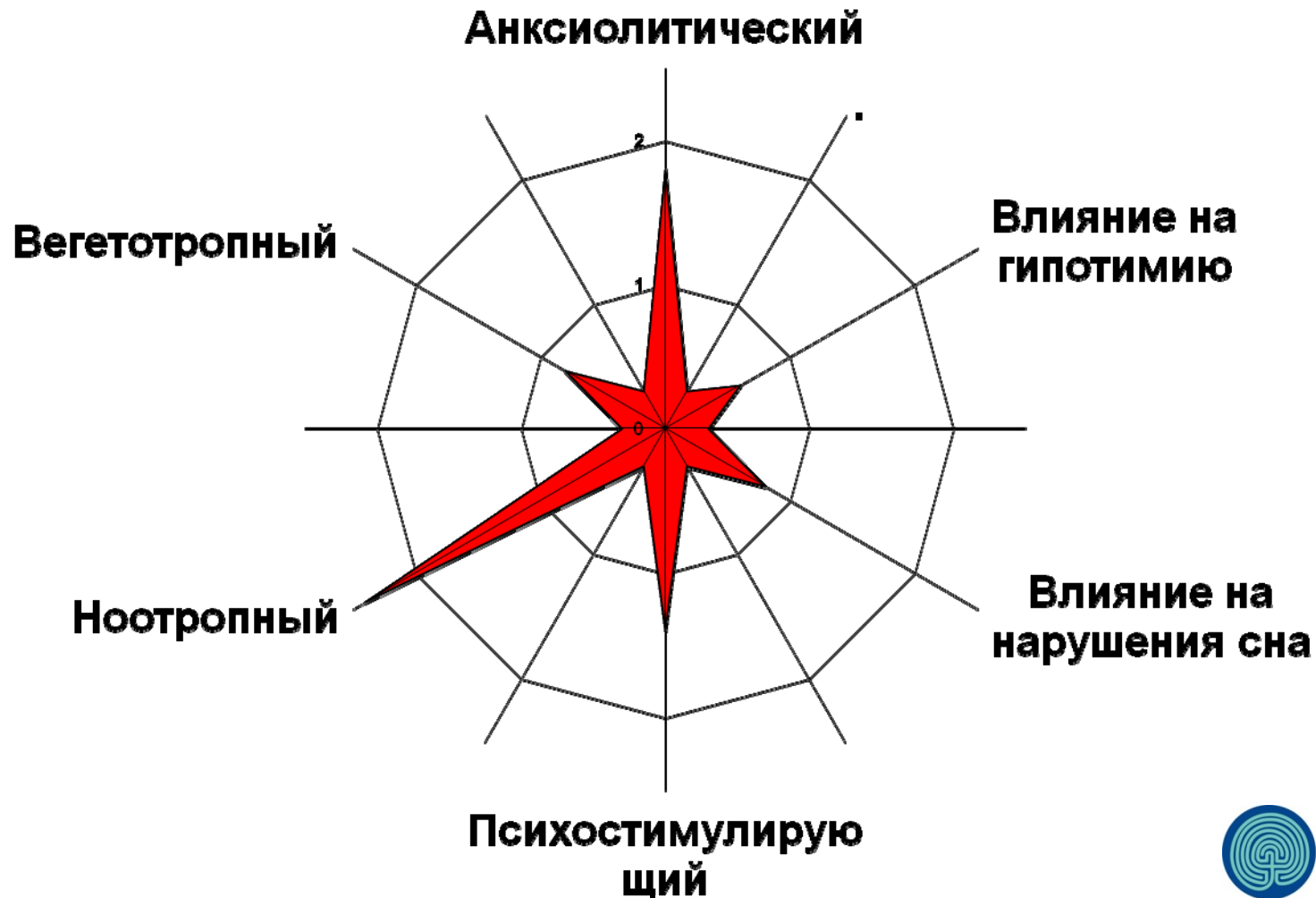
Лечение Ноопептом 5-10 мг 3 раза в день, в течение 56 дней подтвердило экспериментальные данные о ноотропном и анксиолитическом действии

**Значительное улучшение у 61% , умеренное - 31% ,
легкое - у 8% пациентов**

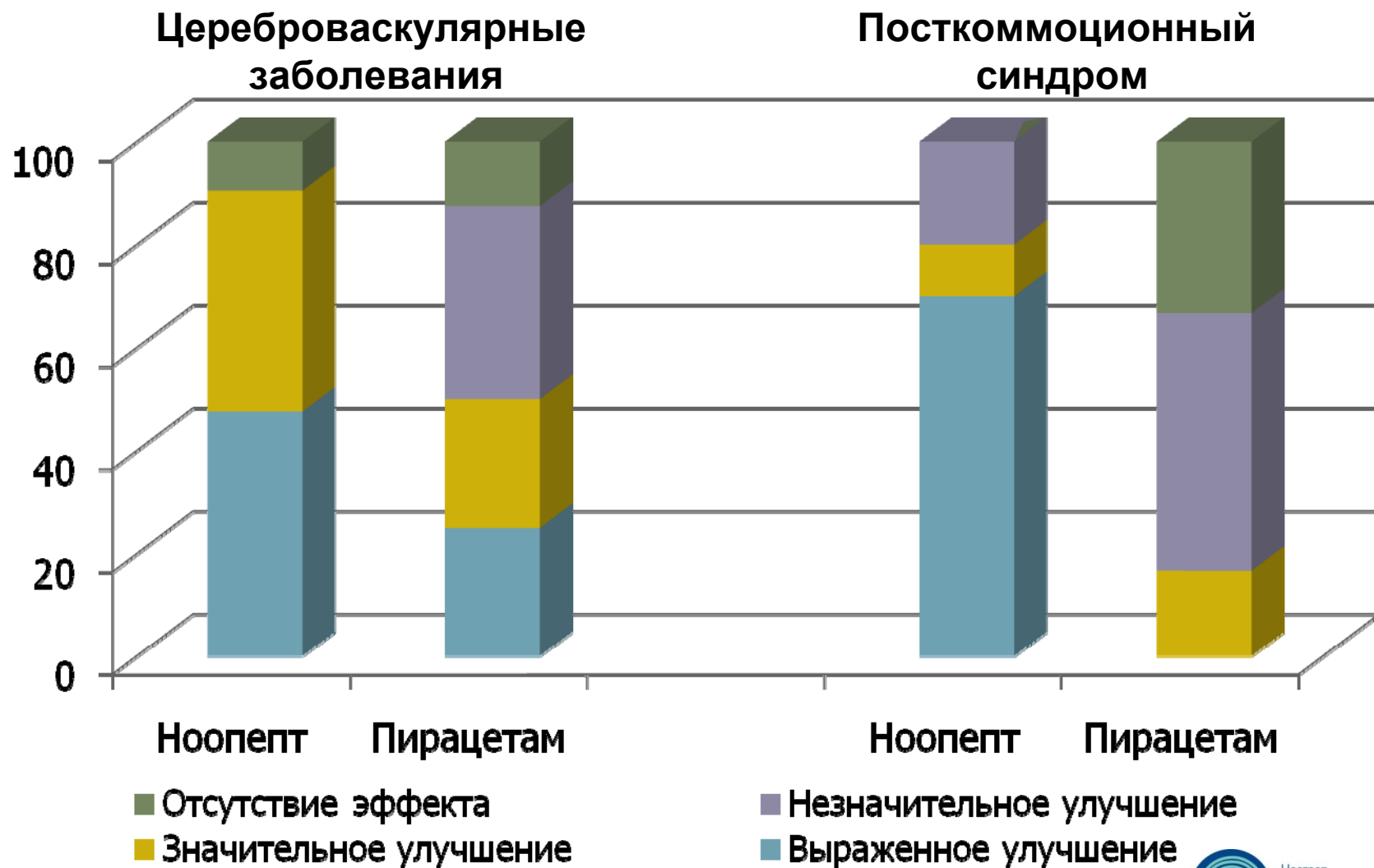
**Ноотропное действие Ноопепта выявляется на 2–4-й неделях терапии
и проявляется**

**уменьшением нарушений памяти,
улучшением обучаемости,
повышением концентрации внимания.**

Спектр и выраженность эффектов НООПЕПТА



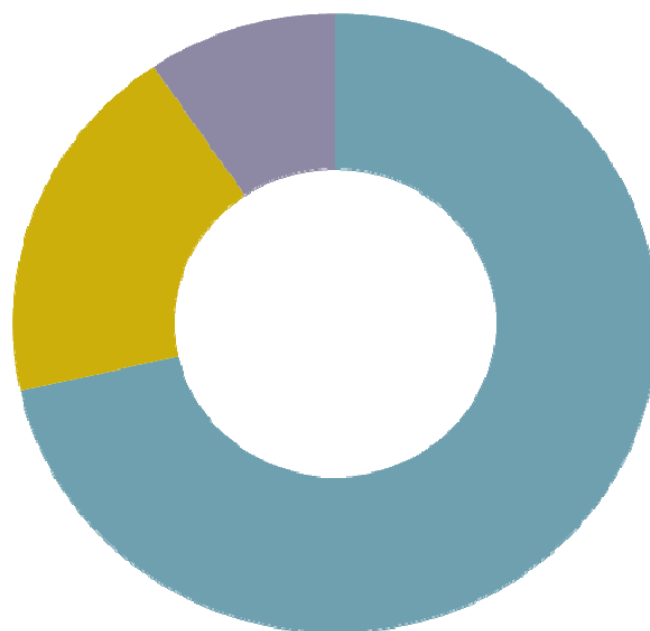
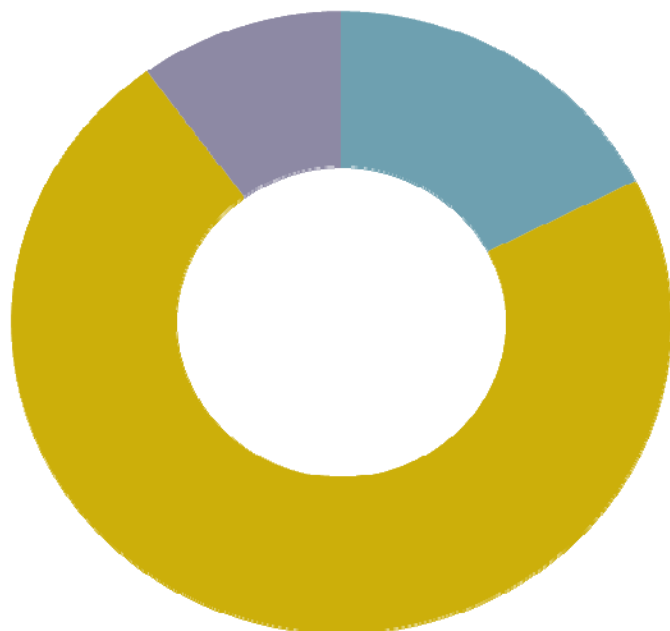
Сравнительная активность Ноопепта и Пирацетама по шкале CGI



Сравнительная выраженность побочных эффектов

Пирацетам

Ноопепт



■ Легкие
■ Умеренные
■ Значительные

Побочные эффекты и нежелательные явления при использовании Ноопепта по сравнению с Пирацетамом:
встречаются в **1,8 раз** реже,
менее выражены - преимущественно легкого характера, и имеют более узкий спектр

Ноопепт (таблетки 10 мг) в аптеках России регистрационный номер ЛС-001577



United States Patent 1191

Serial No. 1191

Patent No.

Date of Patent

**BIOLOGICALLY ACTIVE
N-ACETYLGLUTAMINE DERIVATIVES HAVING
ANTIPARKINSON, ANTIEMETIC AND
APOREPTIC EFFECTS**

Inventors: Sergei S. Serebrennikov, Alexander A. Gerasimov, Olga M. Gerasimova, Grigoriy G. Gerasimov, Alexander A. Gerasimov, Sergei S. Serebrennikov, all of Moscow, Russian Federation; Daniel A. Halloran, North Oaks, Minn.; Tatyana L. Gerasimova, Moscow, Russian Federation.

Assignee: Russian-American Institute for New Drug Development, Biotechnology, Moscow.

App. No.: 09/099,999

Filed: Oct. 14, 1999

Related U.S. Application Data

Continuation in part of Ser. No. 08/000,000, exp. 10, 1999, abandoned.

Int. Cl.: A61K 31/00 (2006) 31/07 (2006)

U.S. Cl.: 514/420, 514/513, 514/517

Field of Invention: 514/513, 517, 514/517

Reference Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,001,111 01/1999 Serebrennikov et al. 01/1999

6,740,616 01/2005 Tatyana et al. 01/2005

OTHER PUBLICATIONS

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, No. 11, (Nov. 1999) pp. 1111-1116; U. K. Challa et al. "Synthesis and Characterization of Some New N-Substituted Glutamine Derivatives".

Biopolymers, vol. 22, No. 1, (Mar. 1989) pp. 109-114; Avery and M. Martin. "Peptide Derivatives and their Polymers: New Structures Composed with Structures in Nature".

Id., pp. 293-301. "Variations in the T₁ Characteristics of N-Acetyl Proline Gels". European Biophysical Journal, vol. 14, No. 1, (1993) 41-51. M. M. M. et al. "Benzene Side Chain Effects in Peptides". Biopolymers, vol. 27, No. 77, (Nov. 1989) 4019-4024. Y. M. Bolshakova. "Nopept (1) for the Direct Hydrolysis of 2-Quinolinecarboxylic Acid, Isomeric Acid Catalyst by the Cope-Nucleophilic Substitution". Biopolymers, vol. 27, No. 77, (Nov. 1989) 4019-4024. T. S. Serebrennikov et al. "Nucleophilic Substitution of Peptides with Alpha, Beta-Difluoroacetate". Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1991) pp. 1037-1046. J. S. Serebrennikov et al. "Studies on the Nucleophilic Substitution of Peptides with Alpha, Beta-Difluoroacetate". Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1991) pp. 1037-1046. J. S. Serebrennikov et al. "Studies on the Nucleophilic Substitution of Peptides with Alpha, Beta-Difluoroacetate". Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1991) pp. 1037-1046.

(See continued on next page.)

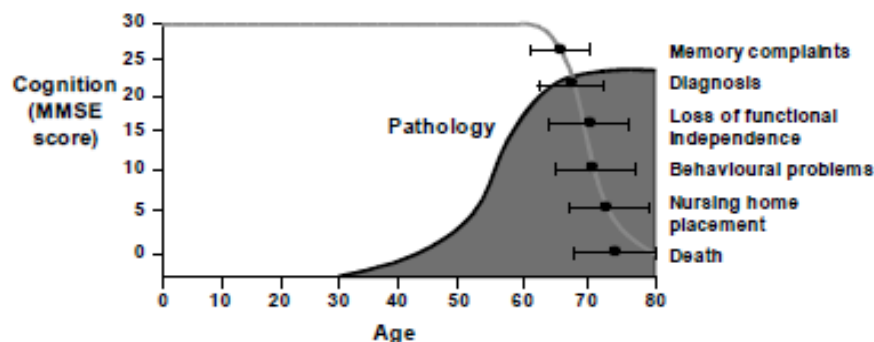
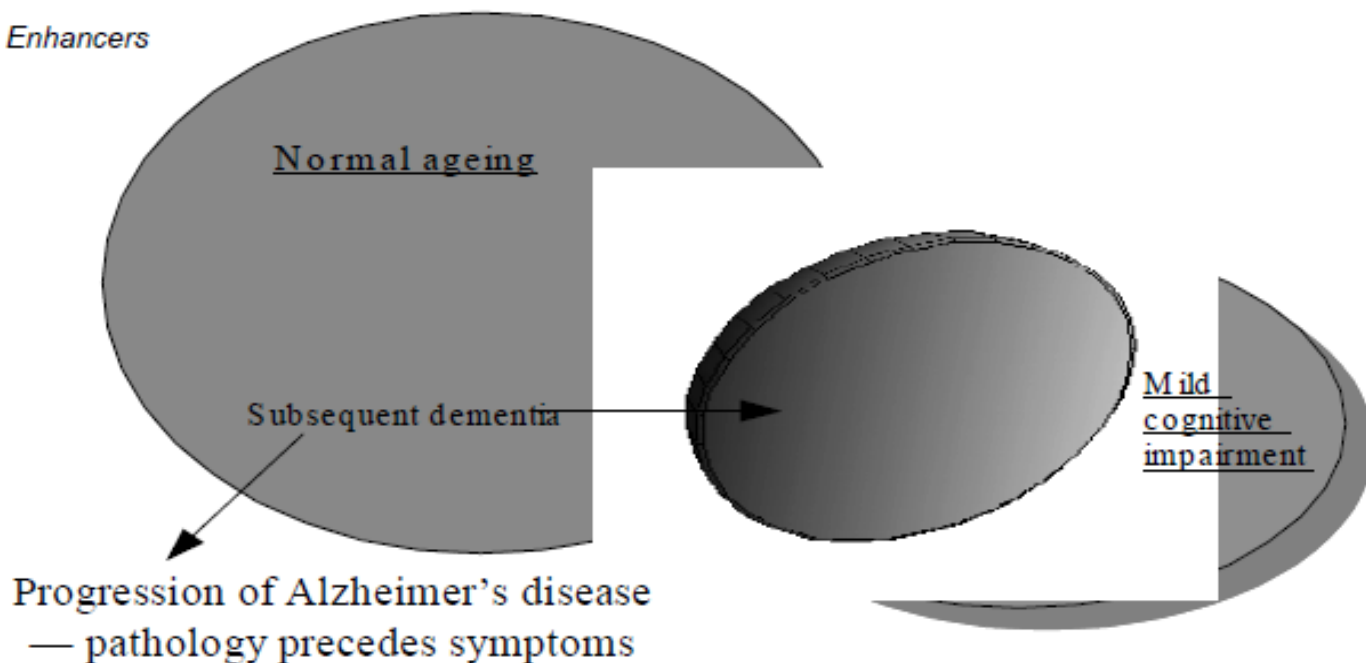
Primary Examiner: Joseph Paul Huet
Attorney, Agent, or Firm: Macdonald, Gould, So, Fiedl, Walter & Associates

ABSTRACT

A novel class of N-substituted glutamine derivatives which possess psychotropic activity and part for their having and use are described. acyl-polyglutamate of the formula has the



wherein R₁ is a substituent, R₂ is H, (C₁-C₁), (C₁-C₂), (C₁-C₃), (C₁-C₄), (C₁-C₅), (C₁-C₆), (C₁-C₇), (C₁-C₈), (C₁-C₉), (C₁-C₁₀), (C₁-C₁₁), (C₁-C₁₂), (C₁-C₁₃), (C₁-C₁₄), (C₁-C₁₅), (C₁-C₁₆), (C₁-C₁₇), (C₁-C₁₈), (C₁-C₁₉), (C₁-C₂₀), (C₁-C₂₁), (C₁-C₂₂), (C₁-C₂₃), (C₁-C₂₄), (C₁-C₂₅), (C₁-C₂₆), (C₁-C₂₇), (C₁-C₂₈), (C₁-C₂₉), (C₁-C₃₀), (C₁-C₃₁), (C₁-C₃₂), (C₁-C₃₃), (C₁-C₃₄), (C₁-C₃₅), (C₁-C₃₆), (C₁-C₃₇), (C₁-C₃₈), (C₁-C₃₉), (C₁-C₄₀), (C₁-C₄₁), (C₁-C₄₂), (C₁-C₄₃), (C₁-C₄₄), (C₁-C₄₅), (C₁-C₄₆), (C₁-C₄₇), (C₁-C₄₈), (C₁-C₄₉), (C₁-C₅₀), (C₁-C₅₁), (C₁-C₅₂), (C₁-C₅₃), (C₁-C₅₄), (C₁-C₅₅), (C₁-C₅₆), (C₁-C₅₇), (C₁-C₅₈), (C₁-C₅₉), (C₁-C₆₀), (C₁-C₆₁), (C₁-C₆₂), (C₁-C₆₃), (C₁-C₆₄), (C₁-C₆₅), (C₁-C₆₆), (C₁-C₆₇), (C₁-C₆₈), (C₁-C₆₉), (C₁-C₇₀), (C₁-C₇₁), (C₁-C₇₂), (C₁-C₇₃), (C₁-C₇₄), (C₁-C₇₅), (C₁-C₇₆), (C₁-C₇₇), (C₁-C₇₈), (C₁-C₇₉), (C₁-C₈₀), (C₁-C₈₁), (C₁-C₈₂), (C₁-C₈₃), (C₁-C₈₄), (C₁-C₈₅), (C₁-C₈₆), (C₁-C₈₇), (C₁-C₈₈), (C₁-C₈₉), (C₁-C₉₀), (C₁-C₉₁), (C₁-C₉₂), (C₁-C₉₃), (C₁-C₉₄), (C₁-C₉₅), (C₁-C₉₆), (C₁-C₉₇), (C₁-C₉₈), (C₁-C₉₉), (C₁-C₁₀₀), (C₁-C₁₀₁), (C₁-C₁₀₂), (C₁-C₁₀₃), (C₁-C₁₀₄), (C₁-C₁₀₅), (C₁-C₁₀₆), (C₁-C₁₀₇), (C₁-C₁₀₈), (C₁-C₁₀₉), (C₁-C₁₁₀), (C₁-C₁₁₁), (C₁-C₁₁₂), (C₁-C₁₁₃), (C₁-C₁₁₄), (C₁-C₁₁₅), (C₁-C₁₁₆), (C₁-C₁₁₇), (C₁-C₁₁₈), (C₁-C₁₁₉), (C₁-C₁₂₀), (C₁-C₁₂₁), (C₁-C₁₂₂), (C₁-C₁₂₃), (C₁-C₁₂₄), (C₁-C₁₂₅), (C₁-C₁₂₆), (C₁-C₁₂₇), (C₁-C₁₂₈), (C₁-C₁₂₉), (C₁-C₁₃₀), (C₁-C₁₃₁), (C₁-C₁₃₂), (C₁-C₁₃₃), (C₁-C₁₃₄), (C₁-C₁₃₅), (C₁-C₁₃₆), (C₁-C₁₃₇), (C₁-C₁₃₈), (C₁-C₁₃₉), (C₁-C₁₄₀), (C₁-C₁₄₁), (C₁-C₁₄₂), (C₁-C₁₄₃), (C₁-C₁₄₄), (C₁-C₁₄₅), (C₁-C₁₄₆), (C₁-C₁₄₇), (C₁-C₁₄₈), (C₁-C₁₄₉), (C₁-C₁₅₀), (C₁-C₁₅₁), (C₁-C₁₅₂), (C₁-C₁₅₃), (C₁-C₁₅₄), (C₁-C₁₅₅), (C₁-C₁₅₆), (C₁-C₁₅₇), (C₁-C₁₅₈), (C₁-C₁₅₉), (C₁-C₁₆₀), (C₁-C₁₆₁), (C₁-C₁₆₂), (C₁-C₁₆₃), (C₁-C₁₆₄), (C₁-C₁₆₅), (C₁-C₁₆₆), (C₁-C₁₆₇), (C₁-C₁₆₈), (C₁-C₁₆₉), (C₁-C₁₇₀), (C₁-C₁₇₁), (C₁-C₁₇₂), (C₁-C₁₇₃), (C₁-C₁₇₄), (C₁-C₁₇₅), (C₁-C₁₇₆), (C₁-C₁₇₇), (C₁-C₁₇₈), (C₁-C₁₇₉), (C₁-C₁₈₀), (C₁-C₁₈₁), (C₁-C₁₈₂), (C₁-C₁₈₃), (C₁-C₁₈₄), (C₁-C₁₈₅), (C₁-C₁₈₆), (C₁-C₁₈₇), (C₁-C₁₈₈), (C₁-C₁₈₉), (C₁-C₁₉₀), (C₁-C₁₉₁), (C₁-C₁₉₂), (C₁-C₁₉₃), (C₁-C₁₉₄), (C₁-C₁₉₅), (C₁-C₁₉₆), (C₁-C₁₉₇), (C₁-C₁₉₈), (C₁-C₁₉₉), (C₁-C₂₀₀), (C₁-C₂₀₁), (C₁-C₂₀₂), (C₁-C₂₀₃), (C₁-C₂₀₄), (C₁-C₂₀₅), (C₁-C₂₀₆), (C₁-C₂₀₇), (C₁-C₂₀₈), (C₁-C₂₀₉), (C₁-C₂₁₀), (C₁-C₂₁₁), (C₁-C₂₁₂), (C₁-C₂₁₃), (C₁-C₂₁₄), (C₁-C₂₁₅), (C₁-C₂₁₆), (C₁-C₂₁₇), (C₁-C₂₁₈), (C₁-C₂₁₉), (C₁-C₂₂₀), (C₁-C₂₂₁), (C₁-C₂₂₂), (C₁-C₂₂₃), (C₁-C₂₂₄), (C₁-C₂₂₅), (C₁-C₂₂₆), (C₁-C₂₂₇), (C₁-C₂₂₈), (C₁-C₂₂₉), (C₁-C₂₃₀), (C₁-C₂₃₁), (C₁-C₂₃₂), (C₁-C₂₃₃), (C₁-C₂₃₄), (C₁-C₂₃₅), (C₁-C₂₃₆), (C₁-C₂₃₇), (C₁-C₂₃₈), (C₁-C₂₃₉), (C₁-C₂₄₀), (C₁-C₂₄₁), (C₁-C₂₄₂), (C₁-C₂₄₃), (C₁-C₂₄₄), (C₁-C₂₄₅), (C₁-C₂₄₆), (C₁-C₂₄₇), (C₁-C₂₄₈), (C₁-C₂₄₉), (C₁-C₂₅₀), (C₁-C₂₅₁), (C₁-C₂₅₂), (C₁-C₂₅₃), (C₁-C₂₅₄), (C₁-C₂₅₅), (C₁-C₂₅₆), (C₁-C₂₅₇), (C₁-C₂₅₈), (C₁-C₂₅₉), (C₁-C₂₆₀), (C₁-C₂₆₁), (C₁-C₂₆₂), (C₁-C₂₆₃), (C₁-C₂₆₄), (C₁-C₂₆₅), (C₁-C₂₆₆), (C₁-C₂₆₇), (C₁-C₂₆₈), (C₁-C₂₆₉), (C₁-C₂₇₀), (C₁-C₂₇₁), (C₁-C₂₇₂), (C₁-C₂₇₃), (C₁-C₂₇₄), (C₁-C₂₇₅), (C₁-C₂₇₆), (C₁-C₂₇₇), (C₁-C₂₇₈), (C₁-C₂₇₉), (C₁-C₂₈₀), (C₁-C₂₈₁), (C₁-C₂₈₂), (C₁-C₂₈₃), (C₁-C₂₈₄), (C₁-C₂₈₅), (C₁-C₂₈₆), (C₁-C₂₈₇), (C₁-C₂₈₈), (C₁-C₂₈₉), (C₁-C₂₉₀), (C₁-C₂₉₁), (C₁-C₂₉₂), (C₁-C₂₉₃), (C₁-C₂₉₄), (C₁-C₂₉₅), (C₁-C₂₉₆), (C₁-C₂₉₇), (C₁-C₂₉₈), (C₁-C₂₉₉), (C₁-C₃₀₀), (C₁-C₃₀₁), (C₁-C₃₀₂), (C₁-C₃₀₃), (C₁-C₃₀₄), (C₁-C₃₀₅), (C₁-C₃₀₆), (C₁-C₃₀₇), (C₁-C₃₀₈), (C₁-C₃₀₉), (C₁-C₃₁₀), (C₁-C₃₁₁), (C₁-C₃₁₂), (C₁-C₃₁₃), (C₁-C₃₁₄), (C₁-C₃₁₅), (C₁-C₃₁₆), (C₁-C₃₁₇), (C₁-C₃₁₈), (C₁-C₃₁₉), (C₁-C₃₂₀), (C₁-C₃₂₁), (C₁-C₃₂₂), (C₁-C₃₂₃), (C₁-C₃₂₄), (C₁-C₃₂₅), (C₁-C₃₂₆), (C₁-C₃₂₇), (C₁-C₃₂₈), (C₁-C₃₂₉), (C₁-C₃₃₀), (C₁-C₃₃₁), (C₁-C₃₃₂), (C₁-C₃₃₃), (C₁-C₃₃₄), (C₁-C₃₃₅), (C₁-C₃₃₆), (C₁-C₃₃₇), (C₁-C₃₃₈), (C₁-C₃₃₉), (C₁-C₃₄₀), (C₁-C₃₄₁), (C₁-C₃₄₂), (C₁-C₃₄₃), (C₁-C₃₄₄), (C₁-C₃₄₅), (C₁-C₃₄₆), (C₁-C₃₄₇), (C₁-C₃₄₈), (C₁-C₃₄₉), (C₁-C₃₅₀), (C₁-C₃₅₁), (C₁-C₃₅₂), (C₁-C₃₅₃), (C₁-C₃₅₄), (C₁-C₃₅₅), (C₁-C₃₅₆), (C₁-C₃₅₇), (C₁-C₃₅₈), (C₁-C₃₅₉), (C₁-C₃₆₀), (C₁-C₃₆₁), (C₁-C₃₆₂), (C₁-C₃₆₃), (C₁-C₃₆₄), (C₁-C₃₆₅), (C₁-C₃₆₆), (C₁-C₃₆₇), (C₁-C₃₆₈), (C₁-C₃₆₉), (C₁-C₃₇₀), (C₁-C₃₇₁), (C₁-C₃₇₂), (C₁-C₃₇₃), (C₁-C₃₇₄), (C₁-C₃₇₅), (C₁-C₃₇₆), (C₁-C₃₇₇), (C₁-C₃₇₈), (C₁-C₃₇₉), (C₁-C₃₈₀), (C₁-C₃₈₁), (C₁-C₃₈₂), (C₁-C₃₈₃), (C₁-C₃₈₄), (C₁-C₃₈₅), (C₁-C₃₈₆), (C₁-C₃₈₇), (C₁-C₃₈₈), (C₁-C₃₈₉), (C₁-C₃₉₀), (C₁-C₃₉₁), (C₁-C₃₉₂), (C₁-C₃₉₃), (C₁-C₃₉₄), (C₁-C₃₉₅), (C₁-C₃₉₆), (C₁-C₃₉₇), (C₁-C₃₉₈), (C₁-C₃₉₉), (C₁-C₄₀₀), (C₁-C₄₀₁), (C₁-C₄₀₂), (C₁-C₄₀₃), (C₁-C₄₀₄), (C₁-C₄₀₅), (C₁-C₄₀₆), (C₁-C₄₀₇), (C₁-C₄₀₈), (C₁-C₄₀₉), (C₁-C₄₁₀), (C₁-C₄₁₁), (C₁-C₄₁₂), (C₁-C₄₁₃), (C₁-C₄₁₄), (C₁-C₄₁₅), (C₁-C₄₁₆), (C₁-C₄₁₇), (C₁-C₄₁₈), (C₁-C₄₁₉), (C₁-C₄₂₀), (C₁-C₄₂₁), (C₁-C₄₂₂), (C₁-C₄₂₃), (C₁-C₄₂₄), (C₁-C₄₂₅), (C₁-C₄₂₆), (C₁-C₄₂₇), (C₁-C₄₂₈), (C₁-C₄₂₉), (C₁-C₄₃₀), (C₁-C₄₃₁), (C₁-C₄₃₂), (C₁-C₄₃₃), (C₁-C₄₃₄), (C₁-C₄₃₅), (C₁-C₄₃₆), (C₁-C₄₃₇), (C₁-C₄₃₈), (C₁-C₄₃₉), (C₁-C₄₄₀), (C₁-C₄₄₁), (C₁-C₄₄₂), (C₁-C₄₄₃), (C₁-C₄₄₄), (C₁-C₄₄₅), (C₁-C₄₄₆), (C₁-C₄₄₇), (C₁-C₄₄₈), (C₁-C₄₄₉), (C₁-C₄₅₀), (C₁-C₄₅₁), (C₁-C₄₅₂), (C₁-C₄₅₃), (C₁-C₄₅₄), (C₁-C₄₅₅), (C₁-C₄₅₆), (C₁-C₄₅₇), (C₁-C₄₅₈), (C₁-C₄₅₉), (C₁-C₄₆₀), (C₁-C₄₆₁), (C₁-C₄₆₂), (C₁-C₄₆₃), (C₁-C₄₆₄), (C₁-C₄₆₅), (C₁-C₄₆₆), (C₁-C₄₆₇), (C₁-C₄₆₈), (C₁-C₄₆₉), (C₁-C₄₇₀), (C₁-C₄₇₁), (C₁-C₄₇₂), (C₁-C₄₇₃), (C₁-C₄₇₄), (C₁-C₄₇₅), (C₁-C₄₇₆), (C₁-C₄₇₇), (C₁-C₄₇₈), (C₁-C₄₇₉), (C₁-C₄₈₀), (C₁-C₄₈₁), (C₁-C₄₈₂), (C₁-C₄₈₃), (C₁-C₄₈₄), (C₁-C₄₈₅), (C₁-C₄₈₆), (C₁-C₄₈₇), (C₁-C₄₈₈), (C₁-C₄₈₉), (C₁-C₄₉₀), (C₁-C₄₉₁), (C₁-C₄₉₂), (C₁-C₄₉₃), (C₁-C₄₉₄), (C₁-C₄₉₅), (C₁-C₄₉₆), (C₁-C₄₉₇), (C₁-C₄₉₈), (C₁-C₄₉₉), (C₁-C₅₀₀), (C₁-C₅₀₁), (C₁-C₅₀₂), (C₁-C₅₀₃), (C₁-C₅₀₄), (C₁-C₅₀₅), (C₁-C₅₀₆), (C₁-C₅₀₇), (C₁-C₅₀₈), (C₁-C₅₀₉



Cognition Enhancers

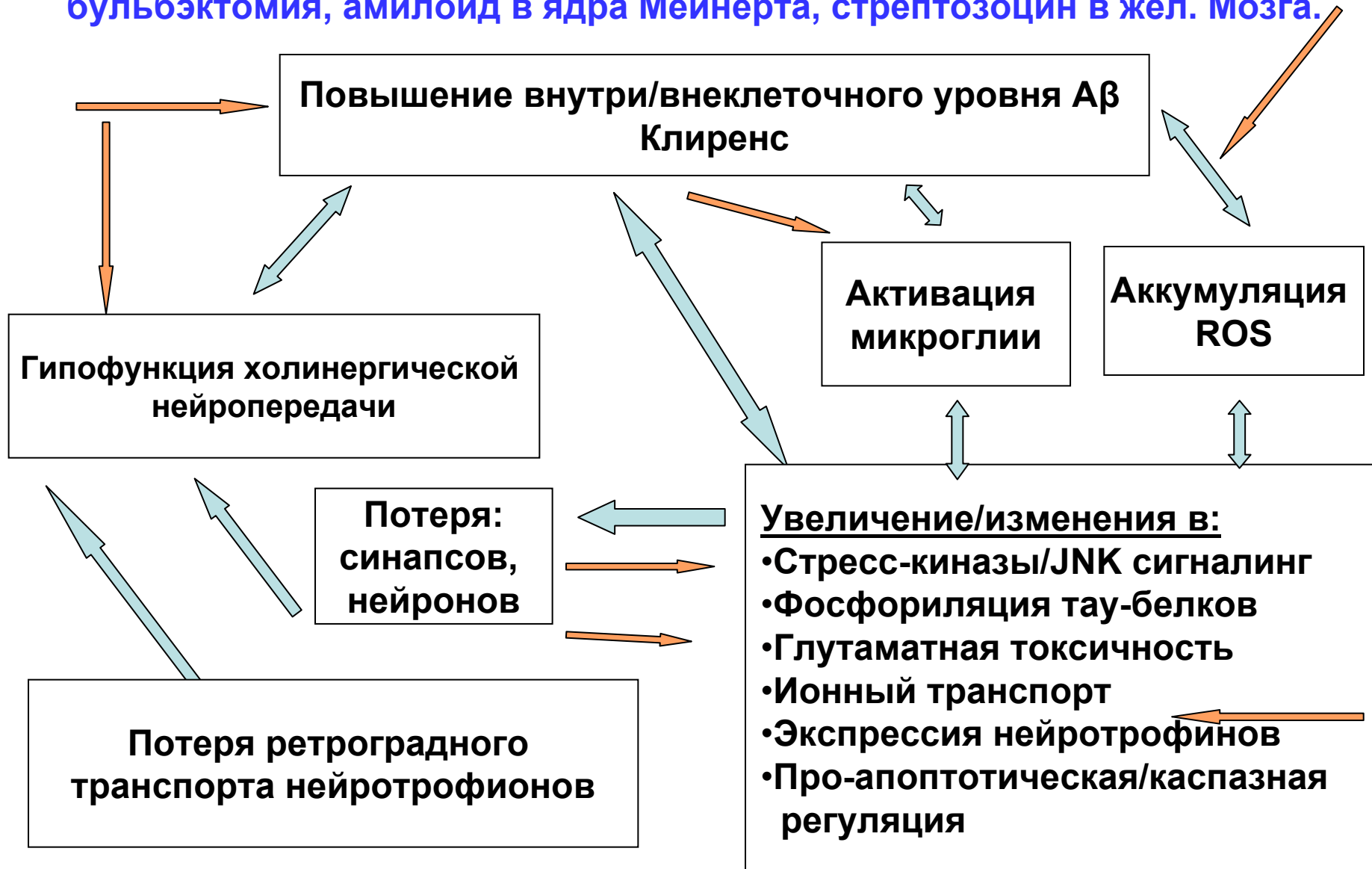
Roy Jones, Kelly Morris, David Nutt

V1.0 Foresight Brain Science, Addiction and Drugs project

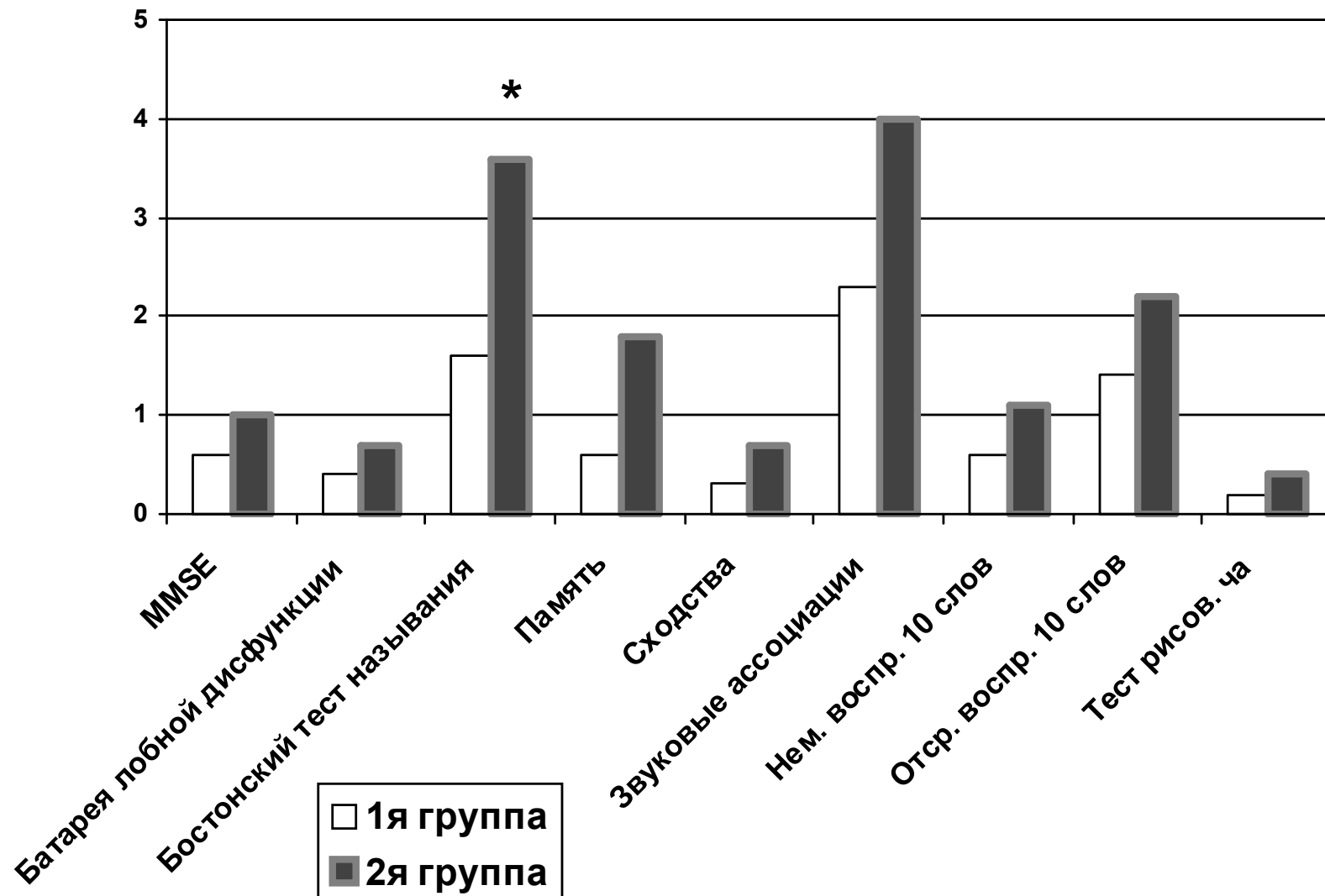
Figure 1: Progression to dementia in normal ageing versus mild cognitive impairment – the latter might be linked with early pathology.

Каждые 10-15% из числа пациентов с амнестической формой мягких когнитивных нарушений в течение 1 года начинают демонстрировать признаки болезни Альцгеймера. Морфологические изменения в гиппокампе и коре возникают раньше, чем клинические проявления.

Ноопепт проявил эффект на использованных моделях болезни Альцгеймера : хронический скополамин, ольфакторная бульбэктомия, амилоид в ядра Мейнерта, стрептозоцин в жел. Мозга.



Сравнение терапевтической эффективности ноопепта по разности средних показателей между тестовыми оценками к моменту окончания и до начала терапии у пациентов с АроЕ 4(-) (1 группа), и АроЕ 4(+) (2 группа) генотипами (НЦПЗ, 2008)

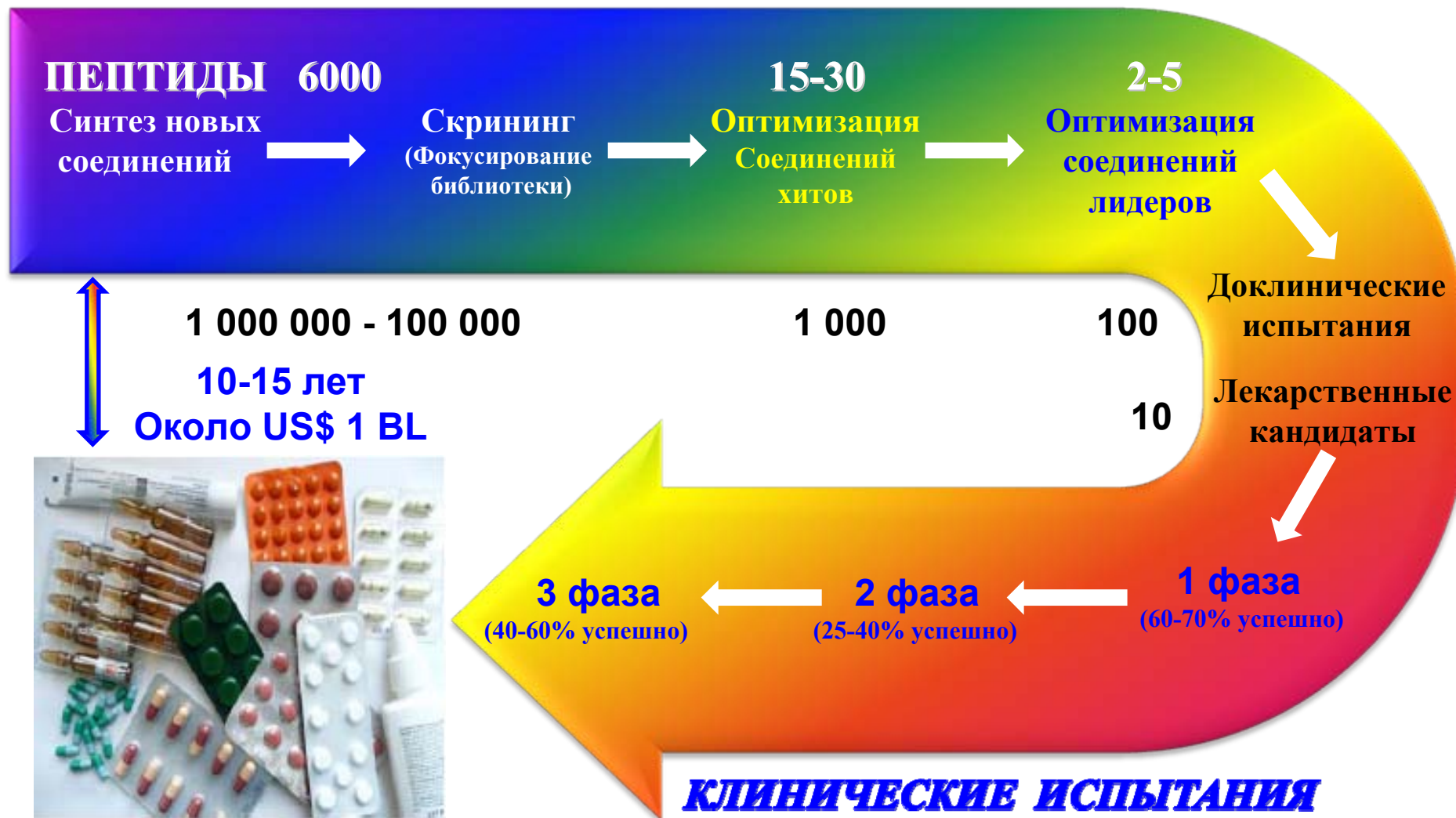


НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГВС-111

Тип эксперим.	Эффекты	Соавторы
In vivo	Уменьшение объёма некротической зоны на моделях фото-индуцированного кортикального тромбоза, перевязки средне-мозговой артерии, геморрагического инсульта	Романова Г.А. (Ин-т общей и патол. Физиологии РАМН), Викторов И.В., (НИИ мозга РАМН), Кошелев В.А.(МГУ)
In vitro	Уменьшение дегенерации зернистых клеток мозжечка, подвергнутых влиянию нейротоксической концентрации глутамата (50 мкм), железистого аскорбата	Андреева Н.А., Стельмашук Е.В. (НИИ мозга РАМН))
In vitro	Увеличение выживаемости зернистых клеток мозжечка, подвергнутых влиянию глюкозо-кислородной депривации	Андреева Н.А., Стельмашук Е.В. (НИИ мозга РАМН)
In vitro	Уменьшение апоптоза и некроза кортикальных нейронов (культура тканей нормального плода), подвергшихся действию H₂O₂	J. Busciglio Univ. Farmington Connecticut, USA
In vitro	Увеличение выживаемости кортикальных нейронов (культура тканей плодов с болезнью Дауна)	J. Busciglio Univ. Farmington Connecticut, USA



ПУТЬ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВА ОТ СИНТЕЗА ДО РЫНКА



**Создание малых молекул,
имитирующих структуру активного
центра “ родительского пептида “ и
непептидного прототипа с
соответствующей нейротропной
активностью, является оригинальным
перспективным направлением поиска
корректоров когнитивной
недостаточности .**