

Глипролины — регуляторные пептиды с интегративным действием

С. Е. Жуйкова^{✉1}

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Светлана Евгеньевна Жуйкова,
SPIN-код: 6982-1601,
Scopus AuthorID: 6602912010,
ResearcherID: AAX-7459-2020,
ORCID: 0000-0002-6095-0214,
e-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

Для цитирования:

Жуйкова, С. Е.
(2020) Глипролины —
регуляторные пептиды
с интегративным действием.
Интегративная физиология,
т. 1, № 4, с. 303–316.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-
4-303-316

Получена 23 сентября 2020;
прошла рецензирование
7 октября 2020; принята
28 октября 2020.

Права: © Автор (2020).

Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Глипролины (короткие пролин и глицин, содержащие пептиды) — новый тип регуляторных пептидов, представляющий интерес как с точки зрения фундаментальной физиологии, так и для их использования в медицинских целях. Основное преимущество глипролинов — их относительная устойчивость к биодеградации и интегративность воздействия на организм. Первоначально последовательность аминокислот Pro-Gly-Pro (PGP) была использована для повышения устойчивости такого нестабильного *in vivo* пептида, как адренокортикотропный гормон. Изучение собственных свойств PGP, а также его возможных метаболитов — GP и PG, показало, что все три пептида обладают широким спектром физиологических эффектов. В настоящее время биологическая активность показана также для N-ацетилизованного PGP, циклического пролил-гидроксипролина, циклопролилглицина, ди-, три- и тетрапептидов, содержащих пролин и глицин с дополнительным включением аргинина или лейцина в различных положениях, N-концевого фрагмента инсулиноподобного фактора роста-1 — Gly-Pro-Glu. Полученные данные позволили выделить короткие пролин- и глицинсодержащие пептиды в отдельный класс регуляторных пептидов — глипролины. Были обнаружены эндогенные PGP и циклопролилглицин. Их наиболее вероятными источниками в организме считаются коллаген и инсулиноподобный фактор роста-1. Глипролины обладают нейропротекторным эффектом, защищают слизистую оболочку желудка от повреждений, регулируют процессы воспаления и регенерации, положительно влияют на гемостаз, проявляют гиполипидемическое и нормогликемическое действие. В статье обсуждаются физиологические эффекты глипролинов, их возможные эндогенные и экзогенные источники, механизмы действия и перспективы использования в медицине.

Ключевые слова: глипролины, воспаление, регенерация, гастропротекторное действие, нейропротекторное действие, гиполипидемическое действие, нормогликемическое действие.

Glyprolines: Regulatory peptides with an integrative action

S. E. Zhuikova✉¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Svetlana E. Zhuikova,
SPIN: 6982-1601,
Scopus AuthorID: 6602912010,
ResearcherID: AAX-7459-2020,
ORCID: 0000-0002-6095-0214,
e-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

For citation:

Zhuikova, S. E.
(2020) Glyprolines: Regulatory peptides with an integrative action. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 4, pp. 303–316.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316

Received 23 September 2020;
reviewed 7 October 2020;
accepted 28 October 2020.

Copyright: © The Author (2020).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under CC BY-NC
License 4.0.

Abstract. Glyprolines (short proline and glycine containing peptides) are a new type of regulatory peptides. They are of interest to both fundamental physiology and medicine (possible use for medical purposes). The main advantages of glyprolines are their relative resistance to biodegradation and the integrative effect on human body. Initially, the amino acid sequence Pro-Gly-Pro (PGP) was used to increase the stability of an *in vivo* unstable peptide such as adrenocorticotrophic hormone. The study of the intrinsic properties of PGP, as well as its possible metabolites — GP and PG — showed that all the three peptides have a wide range of physiological effects. Recently, biological activity has also been demonstrated for N-acetylated PGP, cyclic prolyl-hydroxyproline, cycloprolylglycine, di-, tri- and tetrapeptides containing proline and glycine with additional inclusion of arginine or leucine in various positions, as well as for the N-terminal fragment of the insulin-like growth factor-1 — Gly-Pro-Glu. The obtained data allowed classifying short proline and glycine containing peptides into a separate class of regulatory peptides — glyprolines. Endogenous PGP and cycloprolylglycine have been found. Collagen and insulin-like growth factor-1, respectively, are considered the most likely sources of these peptides in human body. Glyprolines have a neuroprotective effect, protect the gastric mucosa from damage, regulate inflammation and regeneration processes, have a positive effect on hemostasis, and exhibit hypolipidemic and normoglycemic effects. The article discusses the physiological effects of glyprolines, their possible endogenous and exogenous sources, mechanisms of action, and prospects for use in medicine.

Keywords: glyprolines, inflammation, regeneration, gastroprotective effect, neuroprotective effect, hypolipidemic effect, normoglycemic effect.

Введение

В мире ежегодно проводится большое число исследований физиологической активности различных эндогенных и искусственно синтезированных пептидов. Особое внимание к регуляторным пептидам (РП) вызвано в первую очередь их интегративным воздействием на организм. Показано, что биологическая активность РП связана с регуляцией практически всех физиологических функций. Почти каждый РП участвует в контроле от 3 до 20 биохимических и физиологических процессов, модулирует активность от 3 до 5 других РП, входит в одну или несколько каскадных цепей индукционных воздействий (Хавинсон 2020; Koroleva, Ashmarin 2002; Sikiric et al. 2016). Для некоторых олигопептидов методом молекулярного моделирования показана способность взаимодействовать с гистонами, что, возможно, изменяет доступность генов для транскрипции (Кузник и др. 2019).

Применение пептидных препаратов в медицине обычно ограничивается их быстрой био-

деградацией в организме. В связи с этим перед исследователями всегда остро стоит вопрос повышения их стабильности. При решении этого вопроса разработчики одного из ноотропных пептидных препаратов приняли во внимание знание о том, что многие экзо- и эндопептидазы не расщепляют последовательности, обогащенные пролиновыми остатками. Для повышения устойчивости такого нестабильного *in vivo* пептида, как адреноректорный гормон (АКТГ), к С-концу его фрагмента АКТГ₄₋₇ (Met-Glu-His-Phe, МЕНФ) была присоединена последовательность аминокислот Pro-Gly-Pro (PGP). Наличие этой последовательности существенно увеличило время жизни пептида в организме и позволило оптимально решить проблему реализации его терапевтического потенциала, что привело к созданию лекарственного препарата, получившего название «Семакс» (МЕНФРР) (Ашмарин и др. 1997).

Всестороннее изучение действия семакса включало в себя также исследование биологических эффектов его возможных метаболитов, образующихся в организме: PGP, Pro-Gly (PG)

и Gly-Pro (GP), что привело к довольно неожиданному результату. Оказалось, что все они имеют собственные, причем очень разнообразные физиологические эффекты, которые будут описаны ниже. Кроме того, структурное сходство пролина с пираретамом побудило к исследованию дипептидных аналогов последнего и обнаружению собственной антиамнестической активности у циклопролилглицина (сPG) (Gudasheva et al. 1996). Это позволило академику РАМН Игорю Петровичу Ашмарину (1925–2007) говорить о возможном выделении коротких пептидов, содержащих остатки пролина и глицина, в особый класс РП, которые были названы глипролинами (Ашмарин и др. 1998; 2003).

Анализ прогресса в исследовании физиологических эффектов глипролинов, их возможных механизмов действия и перспективы использования в медицине является целью настоящего обзора.

Семейство глипролинов, их возможные экзогенные и эндогенные источники

Первоначально в группу глипролинов предлагалось включить короткие пептиды, содержащие пролин и глицин и имеющие широкий спектр биологической активности: PGP, GP, PG, сPG (Ашмарин и др. 1998; 2003). Сейчас список пептидов, которые, вероятно, можно отнести к семейству глипролинов, расширяется. Собственные физиологические эффекты были обнаружены у N-ацетилированного PGP (Ac-PGP) (Pfister et al. 1995; 1998; Vraber et al. 2011; Kwon et al. 2017; 2019). Предлагается называть аргининсодержащими и лейцинсодержащими глипролинами ди-, три- и тетрапептиды, содержащие пролин и глицин с дополнительным включением аргинина (Arg, R) или лейцина (Leu, L) в различных положениях. Они обладают как некоторыми эффектами PGP, так и собственной активностью (Ляпина и др. 2013; Мясоедов и др. 2013; Шабалина и др. 2015). В последнее время большой интерес сосредоточен также на коротких богатых пролином олигопептидах, полученных в результате деградации инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor, IGF-1), в том числе N-концевом фрагменте этого белка — Gly-Pro-Glu (GPE) (Saura et al. 1999; Guan et al. 2013, 2014).

В начале изучения глипролинов только предполагали, что их возможным эндогенным источником может быть коллаген и эластин (Ашмарин и др. 1998). Сейчас экспериментально доказано, что эндогенный PGP действительно

представляет собой фрагмент коллагена, вырабатываемый под действием матриксных металлопротеиназ 1 и 9 и пролилэндопептидазы (O'Reilly et al. 2009; Wells et al. 2015). В мозге крыс был также обнаружен эндогенный сPG (Gudasheva et al. 1996). Наиболее вероятным его источником считается инсулиноподобный фактор роста-1 (Guan et al. 2014). Последовательность PGP входит в состав казоморфинов, энтеростатинов (Ашмарин и др. 2003), но прямых доказательств образования этого трипептида при их деградации нет.

Как отмечалось выше, последовательность PGP была использована для стабилизации АКТГ₄₋₇, а также тафцина, в результате чего были получены нейропротекторные лекарственные препараты семакс и селанк соответственно (Ашмарин и др. 1997). Остатки пролина и глицина и сейчас продолжают использовать для стабилизации искусственно синтезированных пептидных молекул. Например, идет активное изучение свойств нового препарата: стабилизированного PGP фрагмента АКТГ_{6,9} — His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (HFRWPGP), а также пептида Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly (KKRRPG) (Bakaeva et al. 2020). Биодegradация таких пептидов в организме может приводить к образованию более коротких пролинсодержащих пептидов, состав которых зависит от способа введения препарата и от вида пептидаз, преобладающих в каждой конкретной ткани (Шевченко и др. 2019). Таким образом, эти препараты можно считать одним из экзогенных источников глипролинов.

Еще один возможный экзогенный источник глипролинов — богатые пролином пищевые белки, например желатин. Пероральное применение гидролизатов коллагена и желатина приводит к появлению в крови человека разнообразных олигопептидов, содержащих пролин и гидроксипролин (Ichikawa et al. 2010; Shigemura et al. 2018). Это открывает возможности использования обогащенных пролином и глицином белковых продуктов для профилактики и лечения заболеваний, «чувствительных» к действию глипролинов.

PGP устойчив к биодegradации. Он обнаруживается в неизменном виде в плазме крови при разных способах введения — внутрибрюшинном, внутрижелудочном и внутрикишечном — и сохраняется в ней в течение 3–5 часов (Zolotarev et al. 2003). В связи с этим возможно его применение самым удобным для человека способом: перорально.

Нейропротекторные эффекты глипролинов

Первые научные исследования глипролинов были в основном связаны с изучением их влияния на поведение животных. Как уже упоминали выше, предпосылкой к этому послужило структурное сходство пролина, cPG и PG с пираретамом. К первоначально обнаруженной антиамнестической активности cPG (Gudasheva et al. 1996) к настоящему времени добавились доказательства его анксиолитических (Seredenin et al. 2002), нейропротекторных (Колясникова и др. 2012) и антидепрессивноподобных эффектов (Ковалев и др. 2018).

К возможным механизмам нейропсихотропного действия cPG относят его способность разнонаправленно изменять содержание серотонина, норадреналина и дофамина в разных структурах мозга, как это было показано в экспериментах на мышах (Абдуллина и др. 2020), увеличивать содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в культуре нервных клеток (Gudasheva et al. 2016b). До сих пор не существует прямых доказательств связывания cPG с какими-либо рецепторами на нейронах, но продемонстрирована его способность изменять активность и/или плотность определенного типа рецепторов серотонина, глутамата и γ -аминомасляной кислоты. Так, показано, что двухнедельное введение пептида уменьшает плотность серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов в стриатуме и NMDA-рецепторов глутамата в гиппокампе и увеличивает плотность ГАМК_A-рецепторов γ -аминомасляной кислоты во фронтальной коре мозга мышей (Абдуллина и др. 2019). cPG способен также модулировать ионные токи AMPA-рецепторов глутамата (Gudasheva et al. 2016a).

Предполагается, что эндогенный cGP может быть метаболитом IGF-1 и регулировать его функции. Исследования, выполненные на линии эндотелиальных клеток микрососудов человека, показали, что cGP стимулирует активность IGF-1, когда она недостаточна, но подавляет активность IGF-1, когда она чрезмерна. С этим механизмом действия может быть связана эффективность cGP как в улучшении восстановления капилляров после ишемического повреждения мозга у крыс, так и в ингибировании роста лимфоидных новообразований у мышей (Guan et al. 2014).

cPG является также активным метаболитом разработанного в России ноотропного препарата «Ноопепт» (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) (Бойко и др. 2018). Обнаружено, что ноопепт в результате гидрофобных

взаимодействий с токсичными амилоидными олигомерами α -синуклеина вызывает их быстрое связывание в более крупные фибриллярные амилоидные агрегаты, тем самым снижает их цитотоксичное действие на культуру клеток нейробластомы (Jia et al. 2011). В связи с этим могут являться перспективными исследования в этом ключе собственно cPG, а также, возможно, и других коротких пролинсодержащих пептидов.

Влияние остальных глипролинов на нервную систему животных изучено гораздо меньше. В конце прошлого столетия нейропротекторные свойства в условиях острых ишемических повреждений мозга были продемонстрированы для трипептида GPE, являющегося N-концевым фрагментом IGF-1 (Saura et al. 1999). Современные исследования связаны в основном с получением и изучением синтетических аналогов GPE с более длительным периодом полураспада, что, как предполагается, должно усилить нейропротекторные эффекты этого пептида (Guan et al. 2013; Marinelli et al. 2019). Известно, что GPE не связывается с рецепторами IGF-1 и, видимо, действуют через регуляцию таких процессов, как посттравматическое воспаление, астроцитоз и образование новых кровеносных сосудов (Guan et al. 2013).

Для PGP и GP было показано, что они снижают тревожность и нарушения ориентировочно-исследовательской активности у крыс, вызванные принудительным 10-минутным плаванием (Badmaeva et al. 2006) и внутрибрюшинным введением холецистокинина-4 (Edeeva et al. 2008). Эти работы не получили продолжения, поэтому остаются неясными мишени и механизмы действия этих пептидов при их влиянии на поведение животных.

Помимо описания нейропротекторных эффектов глипролинов, есть единичные сведения о возможном участии AcPGP в патологических процессах в нервной системе. Показаны увеличение количества AcPGP в мозге крыс после ишемического инсульта и его способность индуцировать апоптоз (Hill, Nemoto 2015).

Гастропротекторные эффекты глипролинов

Очень хорошо изучены гастропротекторные эффекты глипролинов. Показано, что пептиды PGP, AcPGP, PG, GP, WP, GPGG, RPPG в той или иной мере защищают слизистую оболочку желудка от повреждений, индуцированных этанолом, индометацином, уксусной кислотой, разными видами стресса (Samonina et al. 2000; Жуйкова и др. 2003a; 2003b; 2004; Bakaeva et al. 2016).

При этом PGP проявляет гастропротекторные свойства на всех использованных в экспериментах моделях эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка, тогда как действие других пептидов зависит от вида ulcerогенного фактора. Например, PG не влияет на площадь повреждений, вызванных стрессом, а GP — индуцированных этанолом (Жуйкова и др. 2003а; 2003б; 2004).

К возможным механизмам противоязвенного действия глипролинов можно отнести снижение PGP базальной и вызванной раздражением блуждающего нерва секреции соляной кислоты в желудке (Жуйкова и др. 2003с), восстановление PGP и PG (но не GP), желудочного кровотока, сниженного индометацином и этанолом (Самонина и др. 2001).

Возможно, что в гастропротекторный эффект глипролинов вносит вклад их антиоксидантная активность. Показано, что уменьшение язвообразования при профилактическом введении PGP и PG (но не GP) на этаноловой модели коррелировало со снижением активности супероксиддисмутазы, каталазы и количеством продуктов перекисного окисления липидов (Falalyeva et al. 2010). PGP также снижал активность свободнорадикального окисления в слизистой оболочке желудка, увеличение которого было вызвано введением индометацина в ulcerогенных дозах (Fleishman et al. 2015).

На модели ацетатных язв показаны противовоспалительные свойства PGP, PG, AcPGP (но не GP), которые также могут вносить свой вклад в противоязвенные эффекты этих пептидов. Оценка степени выраженности воспалительного процесса в зоне язвенного дефекта показала, что на 5-й день после аппликации кислоты уменьшение площади повреждений на фоне действия пептидов сопровождалось уменьшением количества нейтрофилов в поврежденной ткани (Жуйкова и др. 2003б). Этот противовоспалительный эффект PGP и AcPGP может быть связан с их способностью снижать в тканях желудка индуцированную уксусной кислотой экспрессию информационной РНК и продукцию GRO/CINC-1 (growth related oncogene/cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1) — пептида, который служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, привлекая их в зону повреждения (Bakaeva et al. 2016).

Сама возможность взаимодействия глипролинов с хемокинами, регулирующими миграцию лейкоцитов из крови в ткани, указывает на то, что они могут принимать участие в регуляции процессов воспаления не только в желудочно-кишечном тракте.

Влияние глипролинов на воспалительные и регенеративные процессы

Внимание зарубежных исследователей к глипролинам в последние годы связано в основном с их способностью влиять на процессы воспаления и регенерации на моделях заживления ран и восстановления поврежденных ишемией и инфекцией тканей. В этом русле исследуются в первую очередь Ac-PGP и PGP, которые могут быть продуктами разрушения коллагена внеклеточного матрикса при воспалении (Pfister et al. 1995; O'Reilly et al. 2009; Wells et al. 2015).

Показано, что Ac-PGP ускоряет заживление кожных ран (Kwon et al. 2017). Увеличение скорости роста фибробластов кожи мыши показано *in vitro* и для циклического пролилгидроксипролина (Shigemura et al. 2018).

Одним из механизмов более быстрого заживления кожных ран при введении Ac-PGP может являться ускорение образования новых кровеносных сосудов. Местное введение Ac-PGP на ложе кожной раны стимулирует миграцию в нее трансплантированных клеток предшественников эндотелия человека (hEPC), их приживание и ангиогенез (Kwon et al. 2017). Стимуляция образования новых кровеносных сосудов Ac-PGP показана и на модели ишемии задних конечностей мышей (Kwon et al. 2019).

В отношении PGP показано, что он способен хемотаксически привлекать нейтрофилы, но не кератиноциты, пролиферацию и миграцию которых он, наоборот, ингибирует (Ma et al. 2011).

Данные о влиянии глипролинов на воспалительные процессы противоречивы. Существует достаточно много работ, в которых показаны противовоспалительные эффекты PGP и его производных *in vitro* и *in vivo*. Показано, что PGP препятствует усилению секреторной активности тучных клеток брыжейки и подкожной клетчатки крыс, подвергшихся стрессу (Umarova et al. 2003). Противовоспалительное действие PGP продемонстрировано также при язвообразовании, индуцированном уксусной кислотой (Жуйкова и др. 2003б), на модели отека лап крысы, вызванного подкожным введением гистамина, и на модели перитонита (Bondarenko et al. 2017).

Выяснено, что *in vitro* PGP и Ac-PGP также снижают секреторную активность перитонических тучных клеток, секрецию ими гистамина, активированную синуктином и ацетилхолином (Куренкова и др. 2016; Umarova et al. 2003). Противовоспалительное действие PGP может быть также связано с его способностью предот-

вращать увеличение проницаемости сосудов (Bondarenko et al. 2017).

Бактерицидная активность за счет образования перекиси водорода, подавление воспаления легких и уменьшение апоптоза иммунных клеток были показаны для Ac-PGP на трех экспериментальных моделях сепсиса у мышей. Трипептид увеличивал продукцию интерферона- γ и подавлял продукцию такого провоспалительного цитокина, как фактор некроза опухоли- α , *in vivo* и *in vitro* (Kim et al. 2011).

С другой стороны, в последние 10–15 лет PGP и Ac-PGP рассматриваются как возможные виновники развития патологического воспалительного процесса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которая сопровождается разрушением внеклеточного матрикса и нейтрофильным воспалением дыхательных путей.

Еще в девяностых годах прошлого столетия на модели щелочного повреждения роговицы было показано, что воспаление может сопровождаться образованием Ac-PGP, обладающего хемотаксическим действием на нейтрофилы (Pfister et al. 1995), а инъекция Ac-PGP в нормальную роговицу воспроизводит нейтрофильное воспаление, наблюдаемое при щелочном повреждении глаза (Pfister et al. 1998). Аналогичная картина наблюдается и в случае с ХОБЛ. В мокроте больных ХОБЛ обнаруживаются Ac-PGP и PGP, что практически никогда не наблюдается у здоровых людей (O'Reilly et al. 2009). Аспирация Ac-PGP вызывает увеличение уровня провоспалительного хемокина CXCL1 и приток нейтрофилов в легкие мышей (Braber et al. 2011). Ac-PGP также оказывал хемотаксическое действие на нейтрофилы человека *in vitro*, непосредственно активировал этот тип клеток, что приводило к мобилизации цитозольного кальция и высвобождению интерлейкина-8, одного из основных провоспалительных хемокинов (Overbeek et al. 2011).

В связи с полученными экспериментальными данными об участии PGP и его ацетилированного производного в развитии и поддержании нейтрофильного воспаления активно обсуждается вопрос о том, является ли PGP просто маркером ХОБЛ или играет существенную патологическую роль в ее развитии.

С одной стороны, основной причиной ХОБЛ может являться дисбаланс в работе ферментов. Увеличение PGP в легких вызывается повышенной активностью пролилендопептидазы, матриксных металлопротеиназ 1 и 9 (O'Reilly et al. 2009). В норме после острой фазы воспаления он, по-видимому, должен расщепляться

лейкотриен-А4-гидролазой, которая ограничивает воспаление (Snelgrove et al. 2010). Таким образом, патологические процессы в легких при ХОБЛ могут быть связаны как с чрезмерной активностью ферментов, расщепляющих коллаген, так и с пониженной активностью лейкотриен-А4-гидролазы, расщепляющей PGP (что показано при действии основного фактора риска развития ХОБЛ — сигаретного дыма (Snelgrove et al. 2010)) или с обоими этими механизмами одновременно.

С другой стороны, сам Ac-PGP может активировать образование ферментов, разрушающих коллаген. Существуют экспериментальные данные о том, что стимуляция первичных эпителиальных клеток бронхов человека с помощью Ac-PGP приводила к увеличению высвобождения матричной металлопротеиназы-9 (Roda et al. 2019). В таком случае может создаться замкнутый круг: ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, увеличивают количество PGP и Ac-PGP, а они, в свою очередь, увеличивают количество этих ферментов. Это как раз и может привести к развитию хронического воспаления.

Вне зависимости от того, какие из описанных механизмов играют более важную роль в развитии ХОБЛ, представляется перспективным использование для лечения этой болезни веществ, нейтрализующих хемотаксическое, провоспалительное действие PGP. В связи с этим проведены исследования комплементарного PGP пептида Arg-Thr-Arg (RTR). Показано, что RTR непосредственно связывается с PGP, нейтрализуя его действие, предотвращая как миграцию, так и активацию им нейтрофилов, и полностью подавляет PGP-индуцированную эмфизему легких у мышей (van Houwelingen et al. 2008; Roda et al. 2019).

В отношении молекулярных механизмов действия PGP и его ацетилированной формы по литературным данным известно, что и положительные, и отрицательные их эффекты могут быть связаны с одним типом рецепторов — хемокиновыми рецепторами CXCR2.

Я. В. Квон и соавторы (Kwon et al. 2017; 2019) считают, что с этими рецепторами связано положительное влияние Ac-PGP на кровоток и ранозаживление. Активация этих рецепторов в костном мозге, по их мнению, вызывает активацию циркулирующих ангиогенных клеток. Блокаторы этих рецепторов снимают положительные эффекты трипептида (Kim et al. 2011).

Провоспалительные эффекты Ac-PGP, хемотаксическое действие на нейтрофилы также снимаются блокаторами хемокиновых рецепторов CXCR2 (Braber et al. 2011; Overbeek et al. 2011).

Можно предположить, что регуляция воспалительных процессов этим пептидом через CXCR2 имеет разные результаты в зависимости от типа тканей и/или продолжительности воздействия Ac-PGP на эти ткани.

Справедливости ради необходимо упомянуть о том, что существует работа П. де Круийф и соавторов (2010), которые утверждают, что в опытах *in vitro* Ac-PGP не активирует напрямую и не взаимодействует с хемокиновыми рецепторами CXCR2 и CXCR1 нейтрофилов и клеток линии НЕК293Т человека, экспрессирующих эти рецепторы, но эта работа единственная.

В отличие от Ac-PGP, для определения механизма действия которого в основном использовались блокаторы хемокиновых рецепторов, для PGP, меченого флуоресцеинизотиоцианатом, было показано прямое связывание с рецепторами CXCR2 (Kim et al. 2011). PGP даже использовался для модификации твердых липидных наночастиц, нагруженных байкалеином, для облегчения связывания с нейтрофилами в мозге при лечении депрессии (Chen et al. 2018).

Влияние глипролинов на гемостаз и обмен веществ

Изучение влияния глипролинов на гемостаз показало, что они *in vivo* и *in vitro* активируют функции противосвертывающей системы. *In vitro* GP, PGP и GPGG оказывали антиагрегационное влияние в образцах плазмы крови крыс, обогащенной тромбоцитами. Была выявлена также фибринолитическая активность этих пептидов и снижение ими фибринстабилизирующего фактора (XIIIa) (Ашмарин и др. 1996).

Все эти эффекты сохранялись при внутривенном введении GP, PGP и GPGG (Ашмарин и др. 1996). Перорально введенные PGP и PG также обладают антиагрегантным действием и уменьшают вес тромбов на различных моделях претромботического состояния и тромбоза у крыс (Pastorova et al. 2003).

Антикоагулянтно-фибринолитическое действие показано и для аргининсодержащих (RPGP, PGPR, PGR, RPG, GPR, PRG) (Ляпина и др. 2013; Grigorjeva et al. 2013), и для лейцинсодержащих (PGPL и LPGP) глипролинов (Ляпина и др. 2013; Мясоедов и др. 2013; Шабалина и др. 2015). Среди возможных механизмов действия И. П. Ашмарин и соавторами (Ашмарин и др. 1996; 2003) рассматривалась теория о том, что глипролины, образуясь при биодеградации коллагена, могут блокировать рецепторы,

на которые действует коллаген при активации им свертывания крови. Но эта теория не была подтверждена экспериментальными данными.

Глипролины способны нормализовать обмен веществ при диабете и нарушениях жирового обмена. PG и PGP, а также их аргинин- и лейцинсодержащие производные проявляли гипогликемический эффект, возвращая к норме содержание сахара в крови крыс на моделях с инсулинозависимым сахарным диабетом и стойкой гипергликемией, аналогичной развитию инсулиннезависимого сахарного диабета второго типа у людей (Ляпина и др. 2013).

У PGPL, наряду с нормогликемическими эффектами, обнаружена способность предупреждать развитие алиментарной гиперхолестеринемии и увеличение массы тела, нормализовать нарушение липидного профиля и уровня холестерина в крови у крыс, потреблявших жирную пищу с избытком насыщенных жирных кислот (Мясоедов и др. 2013). Для PGPL и LPGP показано гиполлипидемическое действие у пациентов с нарушениями липидного обмена (Шабалина и др. 2015).

Заключение

Глипролины — новый тип регуляторных пептидов, представляющий интерес как с точки зрения фундаментальной физиологии, так и использования их в медицинских целях. Основное преимущество глипролинов — их относительная устойчивость к биодеградации и интегративность воздействия на организм. Глипролины обладают нейропротекторным эффектом, защищают слизистую оболочку желудка от повреждений, регулируют процессы воспаления и регенерации, положительно влияют на гемостаз, проявляют гиполлипидемическое и нормогликемическое действие.

Особенно ярко важность использования препаратов с интегративным воздействием на организм демонстрируется при попытках справиться с такими полиэтиологическими заболеваниями, как язвенная болезнь желудка. Гастропротекторное действие глипролинов показано в разных моделях эрозивно-язвенных повреждений у крыс. Их защитное действие связано как с подавлением агрессивных, так и с активацией защитных факторов слизистой оболочки желудка (рис. 1).

Молекулярные механизмы эффектов глипролинов требуют дальнейшего изучения. Появились лишь первые сведения о возможности их влияния на хемокиновые рецепторы CXCR2 при ранозаживлении, ангиогенезе, регуляции

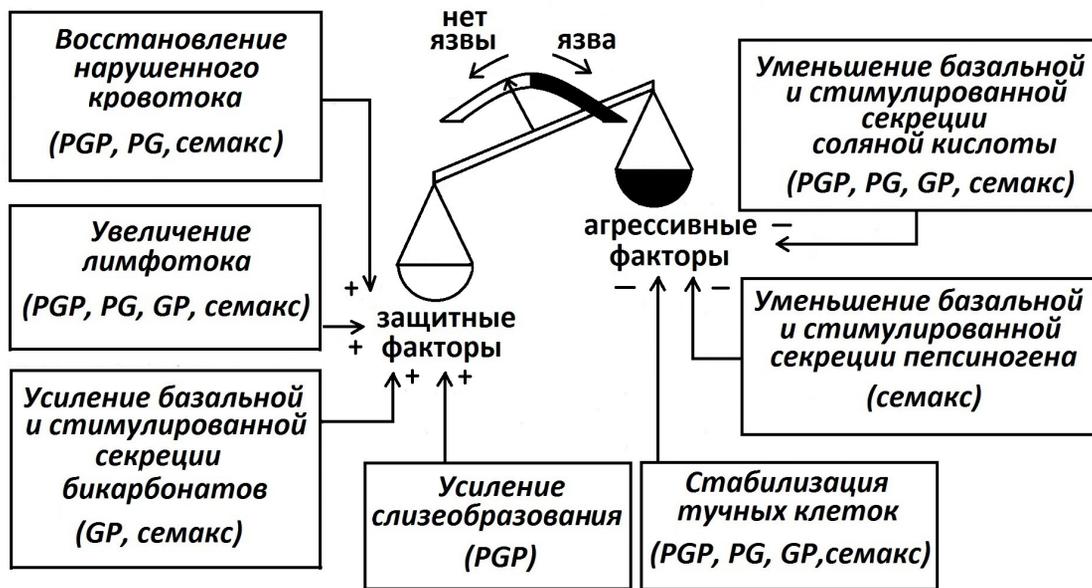


Рис. 1. Влияние глипролинов и семакса на поддержание целостности слизистой оболочки желудка

Fig. 1. Effect of glyprolines and semax on maintaining the integrity of the gastric mucosa

воспалительных процессов и о способности изменять активность и/или плотность определенного типа рецепторов серотонина, глутамата и γ -аминомасляной кислоты в связи с нейротропным действием.

Требуется внимания отмеченная в литературе возможность участия PGR и особенно его ацетилированной формы в развитии ХОБЛ. Но убедительно доказанные многочисленные

положительные эффекты глипролинов на гомеостаз и противоречивость данных об участии PGR и Ac-PGR в развитии хронического воспаления указывают на необходимость и перспективность продолжения исследований этих пептидов, обладающих интегративным действием на организм, в том числе и в качестве новых лекарственных препаратов.

Литература

- Абдулина, А. А., Васильева, Е. В., Кондрахин, Е. А., Ковалев, Г. И. (2019) Участие серотониновых, глутаматных и ГАМК-рецепторов в проявлении антидепрессивноподобного эффекта циклопролилглицина. *Нейрохимия*, т. 36, № 3, с. 218–225. DOI: 10.1134/S1027813319030026
- Абдулина, А. А., Васильева, Е. В., Кудрин, В. С. и др. (2020) Влияние циклопролилглицина и его аналогов на моноаминергические системы мозга мышей BALB/c. *Фармакокинетика и фармакодинамика*, № 1, с. 3–10. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-3-10
- Ашмарин, И. П., Бакаева, З. В., Васильевский, Б. В. и др. (2003) Высокостабильные регуляторные олигопептиды: опыт и перспективы применения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, № 4, с. 2–5.
- Ашмарин, И. П., Каразеева, Е. П., Ляпина, С. А., Самонина, Г. Е. (1998) Регуляторная активность простейших пролинсодержащих пептидов PG, GP, PGP, GPGG и возможные источники их биосинтеза. *Биохимия*, т. 63, № 2, с. 149–155.
- Ашмарин, И. П., Ляпина, Л. А., Пасторова, В. Е. (1996) Модуляция гемостатических реакций in vitro и in vivo представителями семейств регуляторных пептидов. *Вестник Российской академии медицинских наук*, № 6, с. 50–57.
- Ашмарин, И. П., Незавибатько, В. Н., Мясоедов, Н. Ф. и др. (1997) Ноотропный аналог адренотропного пептида 4-10-семакс (15-летний опыт разработки и изучения). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 47, № 2, с. 420–430.
- Бойко, С. С., Жердев, В. П., Шевченко, Р. В. (2018) Фармакокинетика ноопепта и его активного метаболита циклопролилглицина у крыс. *Биомедицинская химия*, т. 64, № 5, с. 455–458. DOI: 10.18097/PBMC20186405455

- Жуйкова, С. Е., Бадмаева, К. Е., Бакаева, З. В. и др. (2004) Противоязвенные эффекты трипептида PGP и его возможных метаболитов — PG, GP, глицина и пролина — на разных моделях вызова язв у крыс. *Известия РАН. Серия биологическая*, № 5, с. 585–588.
- Жуйкова, С. Е., Бадмаева, К. Е., Самонина, Г. Е., Плесская, А. Г. (2003а) Семакс и некоторые глипролиновые пептиды ускоряют заживление ацетатных язв у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 4, с. 88–92.
- Жуйкова, С. Е., Бакаева, З. В., Самонина, Г. Е. (2003б) Дифференцированные противоязвенные эффекты возможных метаболитов пептида PGP — PG и GP — на этаноловой и стрессорной моделях вызова язв у крыс. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*, № 2, с. 20–22.
- Жуйкова, С. Е., Хропычева, Р. П., Золотарев, В. А., Поленов, С. А. (2003с) Новые пептидные регуляторы желудочной секреции крыс (амилин, PGP, семакс). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 2, с. 86–90.
- Ковалев, Г. И., Абдуллина, А. А., Васильева, Е. В. и др. (2018) Антидепрессантоподобные свойства циклопролилглицина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 81, № 11, с. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-11-3-6
- Колясникова, К. Н., Гудашева, Т. А., Назарова, Г. А. и др. (2012) Сходство цикло-пролилглицина с пираретамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 75, № 9, с. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-3-6
- Кузник, Б. И., Давыдов, С. О., Поправка, Е. С. и др. (2019) Эпигенетические механизмы пептидной регуляции и нейропротекторный белок Fkbp1b. *Молекулярная биология*, т. 53, № 2, с. 339–348. DOI: 10.1134/S0026898419020095
- Куренкова, А. Д., Умарова, Б. А., Гаврилова, С. А. (2016) Влияние пролил-глицил-пролина (PGP) и его ацетилированной формы (N-ACPGP) на проницаемость сосудов кожи крыс. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 102, № 9, с. 1111–1119.
- Ляпина, Л. А., Мясоедов, Н. Ф., Григорьева, М. Е. и др. (2013) Современная концепция регуляторной роли пептидов семейства глипролинов в коррекции функции системы гемостаза при развитии сахарного диабета. *Известия РАН. Серия биологическая*, № 4, с. 453–462. DOI: 10.7868/S0002332913040103
- Мясоедов, Н. Ф., Шубина, Т. А., Оберган, Т. Ю. и др. (2013) Гипохолестеринемическое действие регуляторного пептида Pro-Gly-Pro-Leu. *Вопросы питания*, т. 82, № 5, с. 41–45.
- Самонина, Г. Е., Копылова, Г. Н., Сергеев, В. И. и др. (2001) Коррекция желудочного кровотока как один из возможных механизмов противоязвенных эффектов коротких пролинсодержащих пептидов. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 87, № 11, с. 1488–1492.
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177
- Шабалина, А. А., Ляпина, Л. А., Рочев, Д. Л. и др. (2015) Гиполипидемические и фибриндеполимеризационные эффекты регуляторных лейцинсодержащих глипролинов в крови человека *in vitro*. *Известия РАН. Серия биологическая*, № 1, с. 85–89. DOI: 10.7868/S0002332915010129
- Шевченко, К. В., Нагаев, И. Ю., Андреева, Л. А. и др. (2019) Устойчивость пролинсодержащих пептидов в биологических средах. *Биомедицинская химия*, т. 65, № 3, с. 180–201. DOI: 10.18097/PBMC20196503180
- Badmaeva, S. E., Kopylova, G. N., Abushinova, N. N. et al. (2006) Effects of glyprolines on stress-induced behavioral disorders in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 36, no. 4, pp. 409–413. DOI: 10.1007/s11055-006-0032-x
- Bakaeva, Z. V., Sangadzhieva, A. D., Tani, S. et al. (2016) Glyprolines exert protective and repair-promoting effects in the rat stomach: Potential role of the cytokine GRO/CINC-1. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 67, no. 2, pp. 253–260.
- Bakaeva, Z. V., Surin, A. M., Lizunova, N. V. et al. (2020) Neuroprotective potential of peptides HFRWPGP (ACTH 6-9 PGP), KKRRPGP, and PyrRP in cultured cortical neurons at glutamate excitotoxicity. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 491, no. 1, pp. 62–69. DOI: 10.1134/S1607672920020040
- Bondarenko, N. S., Shneiderman, A. N., Guseva, A. A., Umarova, B. A. (2017) Prolyl-glycyl-proline (PGP) peptide prevents an increase in vascular permeability in inflammation. *Acta Naturae*, vol. 9, no. 1, pp. 52–55. DOI: 10.32607/20758251-2017-9-1-52-55
- Braber, S., Overbeek, S. A., Koelink, P. J. et al. (2011) CXCR2 antagonists block the N-Ac-PGP-induced neutrophil influx in the airways of mice, but not the production of the chemokine CXCL1. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, no. 3, pp. 443–449. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.025
- Chen, B., Luo, M., Liang, J. et al. (2018) Surface modification of PGP for a neutrophil-nanoparticle co-vehicle to enhance the anti-depressant effect of baicalein. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 8, no. 1, pp. 64–73. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.11.012
- Edeeva, S. E., Kopylova, G. N., Bakaeva, Z. V. et al. (2008) Protective and therapeutic effects of glyprolines in psychoemotional stress induced by cholecystokinin-4 injection. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 145, no. 3, article 302. DOI: 10.1007/s10517-008-0076-8

- Falalyeyeva, T. M., Samonina, G. E., Beregovaya, T. V. et al. (2010) Effect of glyprolines PGP, GP, and PG on homeostasis of gastric mucosa in rats with experimental ethanol-induced gastric ulcers. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 6, pp. 699–701. DOI: 10.1007/s10517-010-1028-7
- Fleishman, M. Yu., Tolstenok, I. V., Lebed'ko, O. A. et al. (2015) Effects of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in mouse gastric mucosa under physiological conditions and during therapy with oral non-steroid anti-inflammatory drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, no. 4, pp. 502–504. DOI: 10.1007/s10517-015-3003-9
- Grigorjeva, M. E., Kazancheva, M. Kh., Lyapina, L. A. (2013) Anticoagulant effects of arginine-containing peptide Arg-Pro-Gly-Pro under conditions of immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 154, no. 6, pp. 723–727. DOI: 10.1007/s10517-013-2039-y
- Guan, J., Gluckman, P., Yang, P. et al. (2014) Cyclic glycine-proline regulates IGF-1 homeostasis by altering the binding of IGFBP-3 to IGF-1. *Scientific Reports*, vol. 4, article 4388. DOI: 10.1038/srep04388
- Guan, J., Mathai, S., Liang, H.-p., Gunn, A. J. (2013) Insulin-like growth factor-1 and its derivatives: Potential pharmaceutical application for treating neurological conditions. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, vol. 8, no. 2, pp. 142–160. DOI: 10.2174/1574889811308020004
- Gudasheva, T. A., Boyko, S. S., Akparov, V. Kh. et al. (1996) Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Letters*, vol. 391, no. 1–2, pp. 149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3
- Gudasheva, T. A., Grigoriev, V. V., Koliashnikova, K. N. et al. (2016a) Neuropeptide cycloprolylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 471, no. 1, pp. 387–389. DOI: 10.1134/S160767291606003X
- Gudasheva, T. A., Koliashnikova, K. N., Antipova, T. A., Seredenin, S. B. (2016b) Neuropeptide cycloprolylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 469, no. 1, pp. 273–276. DOI: 10.1134/S1607672916040104
- Hill, J. W., Nemoto, E. M. (2015) Matrix-derived inflammatory mediator N-acetyl proline-glycine-proline is neurotoxic and upregulated in brain after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, vol. 12, article 214. DOI: 10.1186/s12974-015-0428-z
- Ichikawa, S., Morifuji, M., Ohara, H. et al. (2010) Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, vol. 61, no. 1, pp. 52–60. DOI: 10.3109/09637480903257711
- Jia, X., Gharibyan, A. L., Öhman, A. et al. (2011) Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues α -synuclein amyloid cytotoxicity. *Journal of Molecular Biology*, vol. 414, no. 5, pp. 699–712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044
- Kim, S. D., Lee, H. Y., Shim, J. W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. DOI: 10.1164/rccm.201101-0004OC
- Koroleva, S. V., Ashmarin, I. P. (2002) Functional continuum of regulatory peptides (RPs): Vector model of RP-effects representation. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 216, no. 3, pp. 257–271. DOI: 10.1006/jtbi.2002.2555
- Kruijf, P., Lim, H. D., Overbeek, S. A. et al. (2010) The collagen-breakdown product N-acetyl-Proline-Glycine-Proline (N- α -PGP) does not interact directly with human CXCR1 and CXCR2. *European Journal of Pharmacology*, vol. 643, no. 1, pp. 29–33. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.06.017
- Kwon, Y. W., Heo, S. C., Lee, T. W. et al. (2017) N-acetylated proline-glycine-proline accelerates cutaneous wound healing and neovascularization by human endothelial progenitor cells. *Scientific Reports*, vol. 7, article 43057. DOI: 10.1038/srep43057
- Kwon, Y. W., Lee, S. J., Heo, S. C. et al. (2019) Role of CXCR2 in the ac-PGP-induced mobilization of circulating angiogenic cells and its therapeutic implications. *Stem Cells Translational Medicine Journal*, vol. 8, no. 3, pp. 236–246. DOI: 10.1002/sctm.18-0035
- Ma, Y., Kleinbeck, K., Kao, W. J. (2011) Extracellular matrix-derived tripeptide proline-glycine-proline inhibits keratinocyte proliferation and migration. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 19, no. 6, pp. 718–726. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00734.x
- Marinelli, L., Fornasari, E., Di Stefano, A. D. et al. (2019) Synthesis and biological evaluation of novel analogues of Gly-I-Pro-I-Glu (GPE) as neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 29, no. 2, pp. 194–198. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.11.057
- O'Reilly, P., Jackson, P. L., Noerager, B. et al. (2009) N-alpha-PGP and PGP, potential biomarkers and therapeutic targets for COPD. *Respiratory Research*, vol. 10, article 38. DOI: 10.1186/1465-9921-10-38
- Overbeek, S. A., Henricks, P. A. J., Srienc, A. I. et al. (2011) N-acetylated Proline-Glycine-Proline induced G-protein dependent chemotaxis of neutrophils is independent of CXCL8 release. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, no. 3, pp. 428–434. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.022
- Pastorova, V. E., Lyapina, L. A., Ashmarin, I. P. (2003) Prevention of thrombus formation with glyprolines on various models of prethrombotic state and thrombosis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 4, pp. 319–322. DOI: 10.1023/b:beb.0000010940.80757.90

- Pfister, R. R., Haddox, J. L., Sommers, C. I. (1998) Injection of chemoattractants into normal cornea: A model of inflammation after alkali injury. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 39, no. 9, pp. 1744–1750. PMID: 9699566.
- Pfister, R. R., Haddox, J. L., Sommers, C. I., Lam, K. W. (1995) Identification and synthesis of chemotactic tripeptides from alkali-degraded whole cornea. A study of N-acetyl-proline-glycine-proline and N-methyl-proline-glycine-proline. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 36, no. 7, pp. 1306–1316. PMID: 7775108.
- Roda, M. A., Xu, X., Abdalla, T. H. et al. (2019) Proline-glycine-proline peptides are critical in the development of smoke-induced emphysema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 61, no. 5, pp. 560–566. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0216OC
- Samonina, G., Lyapina, L., Kopylova, G. et al. (2000) Protection of gastric mucosal integrity by gelatin and simple proline-containing peptides. *Pathophysiology*, vol. 7, no. 1, pp. 69–73. DOI: 10.1016/s0928-4680(00)00045-6
- Saura, J., Curatolo, L., Williams, C. E. et al. (1999) Neuroprotective effects of Gly-Pro-Glu, the N-terminal tripeptide of IGF-1, in the hippocampus in vitro. *NeuroReport*, vol. 10, no. 1, pp. 161–164. DOI: 10.1097/00001756-199901180-00031
- Seredenin, S. B., Gudashcheva, T. A., Boiko, S. S. et al. (2002) Endogenous dipeptide cycloprolylglycine shows selective anxiolytic activity in animals with manifest fear reaction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 133, no. 4, pp. 360–362. DOI: 10.1023/A:1016293904149
- Shigemura, Y., Iwasaki, Y., Tateno, M. et al. (2018) A pilot study for the detection of cyclic prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *Clinical Trial Nutrients*, vol. 10, no. 10, article 1356. DOI: 10.3390/nu10101356
- Sikiric, P., Seiwerth, S., Rucman, R. et al. (2016) Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: Theoretical and practical implications. *Current Neuropharmacology*, vol. 14, no. 8, pp. 857–865. DOI: 10.2174/1570159X13666160502153022
- Snelgrove, R. J., Jackson, P. L., Hardison, M. T. et al. (2010) A critical role for LTA₄H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation. *Science*, vol. 330, no. 6000, pp. 90–94. DOI: 10.1126/science.1190594
- Umarova, B. A., Kopylova, G. N., Smirnova, E. A. et al. (2003) Secretory activity of mast cell during stress: Effect of prolyl-glycyl-proline and Semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 4, pp. 325–327. DOI: 10.1023/b:bebm.0000010942.14275.50
- van Houwelingen, A. H., Weathington, N. M., Verweij, V. et al. (2008) Induction of lung emphysema is prevented by L-arginine-threonine-arginine. *The FASEB Journal*, vol. 22, no. 9, pp. 3403–3408. DOI: 10.1096/fj.07-096230
- Wells, J. M., Gaggari, A., Blalock, J. E. (2015) MMP generated matrikines. *Matrix Biology*, vol. 44–46, pp. 122–129. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.016
- Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. et al. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. DOI: 10.1023/a:1024612831380

References

- Abdullina, A. A., Vasilyeva, E. V., Kondrakhin, E. A., Kovalev, G. I. (2019) Uchastie serotoninovykh, glutamatnykh i GAMK-retseptorov v proyavlenii antidepressivnopodobnogo efekta tsikloprolylglytsina [Participation of serotonin, glutamate, and GABA receptors in the manifestation of the antidepressant-like effect of cycloprolylglycine]. *Nejrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 36, no. 3, pp. 218–225. DOI: 10.1134/S1027813319030026 (In Russian)
- Abdullina, A. A., Vasileva, E. V., Kudrin, V. P. et al. (2020) Vliyanie tsikloprolylglytsina i ego analogov na monoaminergicheskie sistemy mozga myshej BALB/c [The effects of cycloprolylglycine and its analogues on brain monoaminergic systems in BALB/c mice]. *Farmakokinetika i farmakodinamika — Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, no. 1, pp. 3–10. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-3-10 (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Bakaeva, Z. V., Vaskovskij, B. V. et al. (2003) Vysokostabil'nye reguljatornye oligopeptidy: opyt i perspektivy primeneniya [Highly stable regulatory oligopeptides: Experience and application prospects]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya — Pathological Physiology and Experimental Therapy*, no. 4, pp. 2–5. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Karazeeva, E. P., Lyapina, P. A., Samorina, G. E. (1998) Reguljatornaya aktivnost' prostejshikh prolinsoderzhashchikh peptidov PG, GP, PGP, GPGG i vozmozhnye istochniki ikh biosinteza [The simplest proline containing peptides PG, GP, PGP AND GPGG as putative bioregulators and possible sources of their synthesis]. *Biokhimiya — Biochemistry (Moscow)*, vol. 63, no. 2, pp. 149–155. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Lyapina, L. A., Pastorova, V. E. (1996) Modulyatsiya gemostaticeskikh reaksij in vitro i in vivo predstaviteljami semejstv reguljatornykh peptidov [Modulation of hemostatic reactions in vitro and in vivo by representatives of the families of regulatory peptides]. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, no. 6, pp. 50–57. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Nezavibat'ko, V. N., Miasoedov, N. F. et al. (1997) Nootroponyj analog adrenokortikotropina 4-10-semaks (15-letnij opyt razrabotki i izucheniya) [A nootropic adrenocorticotropin analog 4-10-semax (15 years experience in its design and study)]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 47, no. 2, pp. 420–430. (In Russian)

- Badmaeva, S. E., Kopylova, G. N., Abushinova, N. N. et al. (2006) Effects of glyprolines on stress-induced behavioral disorders in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 36, no. 4, pp. 409–413. DOI: 10.1007/s11055-006-0032-x (In English)
- Bakaeva, Z. V., Sangadzhieva, A. D., Tani, S. et al. (2016) Glyprolines exert protective and repair-promoting effects in the rat stomach: Potential role of the cytokine GRO/CINC-1. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 67, no. 2, pp. 253–260. (In English)
- Bakaeva, Z. V., Surin, A. M., Lizunova, N. V. et al. (2020) Neuroprotective potential of peptides HFRWPGP (ACTH 6-9 PGP), KKRRPGP, and PyrRP in cultured cortical neurons at glutamate excitotoxicity. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 491, no. 1, pp. 62–69. DOI: 10.1134/S1607672920020040 (In English)
- Boyko, S. S., Zherdev, V. P., Shevchenko, R. V. (2018) Farmakokinetika noopepta i ego aktivnogo metabolita tsikloprolilglitsina u krysa [Pharmacokinetics of noopept and its active metabolite cyclopropyl glycine in rats]. *Biomeditsinskaya khimiya*, vol. 64, no. 5, pp. 455–458. DOI: 10.18097/PBMC20186405455 (In Russian)
- Bondarenko, N. S., Shneiderman, A. N., Guseva, A. A., Umarova, B. A. (2017) Prolyl-glycyl-proline (PGP) peptide prevents an increase in vascular permeability in inflammation. *Acta Naturae*, vol. 9, no. 1, pp. 52–55. DOI: 10.32607/20758251-2017-9-1-52-55 (In English)
- Braber, S., Overbeek, S. A., Koelink, P. J. et al. (2011) CXCR2 antagonists block the N-Ac-PGP-induced neutrophil influx in the airways of mice, but not the production of the chemokine CXCL1. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, no. 3, pp. 443–449. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.025 (In English)
- Chen, B., Luo, M., Liang, J. et al. (2018) Surface modification of PGP for a neutrophil-nanoparticle co-vehicle to enhance the anti-depressant effect of baicalein. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 8, no. 1, pp. 64–73. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.11.012 (In English)
- Edeeva, S. E., Kopylova, G. N., Bakaeva, Z. V. et al. (2008) Protective and therapeutic effects of glyprolines in psychoemotional stress induced by cholecystokinin-4 injection. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 145, no. 3, article 302. DOI: 10.1007/s10517-008-0076-8 (In English)
- Falalyeyeva, T. M., Samonina, G. E., Beregovaya, T. V. et al. (2010) Effect of glyprolines PGP, GP, and PG on homeostasis of gastric mucosa in rats with experimental ethanol-induced gastric ulcers. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 6, pp. 699–701. DOI: 10.1007/s10517-010-1028-7 (In English)
- Fleishman, M. Yu., Tolstenok, I. V., Lebed'ko, O. A. et al. (2015) Effects of glyprolines on DNA synthesis and free radical oxidation in mouse gastric mucosa under physiological conditions and during therapy with oral non-steroid anti-inflammatory drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, no. 4, pp. 502–504. DOI: 10.1007/s10517-015-3003-9 (In English)
- Grigorjeva, M. E., Kazancheva, M. Kh., Lyapina, L. A. (2013) Anticoagulant effects of arginine-containing peptide Arg-Pro-Gly-Pro under conditions of immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 154, no. 6, pp. 723–727. DOI: 10.1007/s10517-013-2039-y (In English)
- Guan, J., Gluckman, P., Yang, P. et al. (2014) Cyclic glycine-proline regulates IGF-1 homeostasis by altering the binding of IGFBP-3 to IGF-1. *Scientific Reports*, vol. 4, article 4388. DOI: 10.1038/srep04388 (In English)
- Guan, J., Mathai, S., Liang, H.-p., Gunn, A. J. (2013) Insulin-like growth factor-1 and its derivatives: Potential pharmaceutical application for treating neurological conditions. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, vol. 8, no. 2, pp. 142–160. DOI: 10.2174/1574889811308020004 (In English)
- Gudasheva, T. A., Boyko, S. S., Akparov, V. Kh. et al. (1996) Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Letters*, vol. 391, no. 1–2, pp. 149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3 (In English)
- Gudasheva, T. A., Grigoriev, V. V., Koliashnikova, K. N. et al. (2016a) Neuropeptide cyclopropylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 471, no. 1, pp. 387–389. DOI: 10.1134/S160767291606003X (In English)
- Gudasheva, T. A., Koliashnikova, K. N., Antipova, T. A., Seredenin, S. B. (2016b) Neuropeptide cyclopropylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 469, no. 1, pp. 273–276. DOI: 10.1134/S1607672916040104 (In English)
- Hill, J. W., Nemoto, E. M. (2015) Matrix-derived inflammatory mediator N-acetyl proline-glycine-proline is neurotoxic and upregulated in brain after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, vol. 12, article 214. DOI: 10.1186/s12974-015-0428-z (In English)
- Ichikawa, S., Morifuji, M., Ohara, H. et al. (2010) Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, vol. 61, no. 1, pp. 52–60. DOI: 10.3109/09637480903257711 (In English)
- Jia, X., Gharibyan, A. L., Öhman, A. et al. (2011) Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues α -synuclein amyloid cytotoxicity. *Journal of Molecular Biology*, vol. 414, no. 5, pp. 699–712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044 (In English)
- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine (Russian Journal)*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177 (In Russian)

- Kim, S. D., Lee, H. Y., Shim, J. W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. DOI: 10.1164/rccm.201101-0004OC (In English)
- Kolyasnikova, K. N., Gudasheva, T. A., Nazarova, G. A. et al. (2012) Skhodstvo tsiklo-prolilglitsina s piratsetamom po antigipoksicheskomu i nejroprotektivnomu efektam [Similarity of cyclopropylglycine to piracetam in antihypoxic and neuroprotective effects]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 75, no. 9, pp. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-3-6 (In Russian)
- Koroleva, S. V., Ashmarin, I. P. (2002) Functional continuum of regulatory peptides (RPs): Vector model of RP-effects representation. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 216, no. 3, pp. 257–271. DOI: 10.1006/jtbi.2002.2555 (In English)
- Kovalev, G. I., Abdullina, A. A., Vasileva, E. V. et al. (2018) Antidepressantopodobnye svoystva tsikloprolilglitsina [Antidepressant-like properties of cyclopropylglycine]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 81, no. 11, pp. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-11-3-6 (In Russian)
- Kruijff, P., Lim, H. D., Overbeek, S. A. et al. (2010) The collagen-breakdown product N-acetyl-Proline-Glycine-Proline (N- α -PGP) does not interact directly with human CXCR1 and CXCR2. *European Journal of Pharmacology*, vol. 643, no. 1, pp. 29–33. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.06.017 (In English)
- Kurenkova, A. D., Umarova, B. A., Gavrilova, S. A. (2016) Vliyanie prolil-glitsil-prolina (PGP) i ego atsetilirovannoj formy (N-ACPGP) na pronitsaemost' sosudov kozhi krysa [Effect of the prolyl-glycyl-proline (PGP) and its acetylated form (N-ACPGP) on vascular permeability in rat skin]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 102, no. 9, pp. 1111–1119. (In Russian)
- Kuznik, B. I., Davydov, S. O., Popravka, E. S. et al. (2019) Epigeneticheskie mekhanizmy peptidnoj regulyatsii i nejroprotektivnyj belok Fkbp1b [Epigenetic mechanisms of peptide-driven regulation and neuroprotective protein Fkbp1b]. *Molekularnaya biologiya — Molecular Biology*, vol. 53, no. 2, pp. 339–348. DOI: 10.1134/S0026898419020095 (In Russian)
- Kwon, Y. W., Heo, S. C., Lee, T. W. et al. (2017) N-acetylated proline-glycine-proline accelerates cutaneous wound healing and neovascularization by human endothelial progenitor cells. *Scientific Reports*, vol. 7, article 43057. DOI: 10.1038/srep43057 (In English)
- Kwon, Y. W., Lee, S. J., Heo, S. C. et al. (2019) Role of CXCR2 in the ac-PGP-induced mobilization of circulating angiogenic cells and its therapeutic implications. *Stem Cells Translational Medicine Journal*, vol. 8, no. 3, pp. 236–246. DOI: 10.1002/sctm.18-0035 (In English)
- Lyapina, L. A., Myasoedov, N. F., Grigor'eva, M. E. et al. (2013) Sovremennaya kontseptsiya regulatornoj roli peptidov semeystva gliprolinov v korrektsii funktsii sistemy gemostaza pri razvitii sakharnogo diabeta [The modern concept of the regulatory role of peptides of the glyproline family in the correction of hemostasis system function during development of diabetes mellitus]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya — Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*, no. 4, pp. 453–462. DOI: 10.7868/S0002332913040103 (In Russian)
- Ma, Y., Kleinbeck, K., Kao, W. J. (2011) Extracellular matrix-derived tripeptide proline-glycine-proline inhibits keratinocyte proliferation and migration. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 19, no. 6, pp. 718–726. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00734.x (In English)
- Marinelli, L., Fornasari, E., Di Stefano, A. D. et al. (2019) Synthesis and biological evaluation of novel analogues of Gly-l-Pro-l-Glu (GPE) as neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 29, no. 2, pp. 194–198. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.11.057 (In English)
- Myasoedov, N. F., Shubina, T. A., Obergan, T. Yu. et al. (2013) Gipokholesterinemicheskoe dejstvie regulatornogo peptida Pro-Gly-Pro-Leu [Cholesterol-lowering effect of the regulatory peptide Pro-Gly-Pro-Leu]. *Voprosy pitaniya — Problems of Nutrition*, vol. 82, no. 5, pp. 41–45. (In Russian)
- O'Reilly, P., Jackson, P. L., Noerager, B. et al. (2009) N-alpha-PGP and PGP, potential biomarkers and therapeutic targets for COPD. *Respiratory Research*, vol. 10, article 38. DOI: 10.1186/1465-9921-10-38 (In English)
- Overbeek, S. A., Henricks, P. A. J., Srienc, A. I. et al. (2011) N-acetylated Proline-Glycine-Proline induced G-protein dependent chemotaxis of neutrophils is independent of CXCL8 release. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, no. 3, pp. 428–434. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.022 (In English)
- Pastorova, V. E., Lyapina, L. A., Ashmarin, I. P. (2003) Prevention of thrombus formation with glyprolines on various models of prethrombotic state and thrombosis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 4, pp. 319–322. DOI: 10.1023/b:bebm.0000010940.80757.90 (In English)
- Pfister, R. R., Haddox, J. L., Sommers, C. I. (1998) Injection of chemoattractants into normal cornea: A model of inflammation after alkali injury. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 39, no. 9, pp. 1744–1750. PMID: 9699566. (In English)
- Pfister, R. R., Haddox, J. L., Sommers, C. I., Lam, K. W. (1995) Identification and synthesis of chemotactic tripeptides from alkali-degraded whole cornea. A study of N-acetyl-proline-glycine-proline and N-methyl-proline-glycine-proline. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 36, no. 7, pp. 1306–1316. PMID: 7775108. (In English)
- Roda, M. A., Xu, X., Abdalla, T. H. et al. (2019) Proline-glycine-proline peptides are critical in the development of smoke-induced emphysema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 61, no. 5, pp. 560–566. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0216OC (In English)

- Samonina, G., Lyapina, L., Kopylova, G. et al. (2000) Protection of gastric mucosal integrity by gelatin and simple proline-containing peptides. *Pathophysiology*, vol. 7, no. 1, pp. 69–73. DOI: 10.1016/s0928-4680(00)00045-6 (In English)
- Samonina, G. E., Kopylova, G. N., Sergeev, V. I. et al. (2001) Korrektsiya zheludochnogo krvotoka kak odin iz vozmozhnykh mekhanizmov protivoyazvennykh effektiv korotkikh prolinsoderzhashchikh peptidov [Correction of gastric blood flow as one of the possible mechanisms of antiulcer effects of short proline-containing peptides]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 87, no. 11, pp. 1488–1492. (In Russian)
- Saura, J., Curatolo, L., Williams, C. E. et al. (1999) Neuroprotective effects of Gly-Pro-Glu, the N-terminal tripeptide of IGF-1, in the hippocampus in vitro. *NeuroReport*, vol. 10, no. 1, pp. 161–164. DOI: 10.1097/00001756-199901180-00031 (In English)
- Seredenin, S. B., Gudasheva, T. A., Boiko, S. S. et al. (2002) Endogenous dipeptide cycloprolylglycine shows selective anxiolytic activity in animals with manifest fear reaction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 133, no. 4, pp. 360–362. DOI: 10.1023/A:1016293904149 (In English)
- Shabalina, A. A., Lyapina, L. A., Rochev, D. L. et al. (2015) Gipolipidemicheskie i fibrindepolymerizatsionnye efekty regulatorynykh leitsinsoderzhashchikh gliprolinov v krovi cheloveka in vitro [In vitro lipid-lowering and fibrinolytic effects of regulatory leucine-containing glyprolines in human blood]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya — Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*, no. 1, pp. 85–89. DOI: 10.7868/S0002332915010129 (In Russian)
- Shevchenko, K. V., Nagaev, I. Yu., Andreeva, L. A. et al. (2019) Ustojchivost' prolinsoderzhashchikh peptidov v biologicheskikh sredakh [Stability of prolin-containing peptides in biological media]. *Biomeditsinskaya khimiya*, vol. 65, no. 3, pp. 180–201. DOI: 10.18097/PBMC20196503180 (In Russian)
- Shigemura, Y., Iwasaki, Y., Tateno, M. et al. (2018) A pilot study for the detection of cyclic prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *Clinical Trial Nutrients*, vol. 10, no. 10, article 1356. DOI: 10.3390/nu10101356 (In English)
- Sikiric, P., Seiwerth, S., Rucman, R. et al. (2016) Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: Theoretical and practical implications. *Current Neuropharmacology*, vol. 14, no. 8, pp. 857–865. DOI: 10.2174/1570159X13666160502153022 (In English)
- Snelgrove, R. J., Jackson, P. L., Hardison, M. T. et al. (2010) A critical role for LTA₄H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation. *Science*, vol. 330, no. 6000, pp. 90–94. DOI: 10.1126/science.1190594 (In English)
- Umarova, B. A., Kopylova, G. N., Smirnova, E. A. et al. (2003) Secretory activity of mast cell during stress: Effect of prolyl-glycyl-proline and Semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 4, pp. 325–327. DOI: 10.1023/b:bebm.0000010942.14275.50 (In English)
- van Houwelingen, A. H., Weathington, N. M., Verweij, V. et al. (2008) Induction of lung emphysema is prevented by L-arginine-threonine-arginine. *The FASEB Journal*, vol. 22, no. 9, pp. 3403–3408. DOI: 10.1096/fj.07-096230 (In English)
- Wells, J. M., Gaggar, A., Blalock, J. E. (2015) MMP generated matrikines. *Matrix Biology*, vol. 44–46, pp. 122–129. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.016 (In English)
- Zhuikova, S. E., Badmaeva, K. E., Bakaeva, Z. V. et al. (2004) Protivoyazvennye efekty tripeptida PGP i ego vozmozhnykh metabolitov — PG, GP, glitsina i prolina — na raznykh modelyakh vyzova yazv u krysa [Antiulcer effects of PGP tripeptide and its possible metabolites — PG, GP, glycine and proline — in different models of ulceration in rats]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya — Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*, no. 5, pp. 585–588. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Badmaeva, K. E., Samonina, G. E., Plesskaya, L. G. (2003a) Semaks i nekotorye gliprolinovye peptidy uskoryayut zazhivlenie atsetatnykh yazv u krysa [Semax and certain glyproline peptides accelerate acetate ulcer healing in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental & Clinical Gastroenterology*, no. 4, pp. 88–92. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Bakaeva, Z. V., Samonina, G. E. (2003b) Differentsirovannye protivoyazvennye efekty vozmozhnykh metabolitov peptida PGP — PG i GP — na etanolovoj i stressornoj modelyakh vyzova yazv u krysa [Differentiated antiulcer effects of possible PGP peptide metabolites — PG and GP — in ethanol and stress models of ulcer induction in rats]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*, no. 2, pp. 20–22. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Khropycheva, R. P., Zolotarev, V. A., Polenov, S. A. (2003c) Novye peptidnye regulatory zheludochnoj sekretsii krysa (amilin, PGP i semaks) [New peptide regulators of gastric secretion in rats (amylin, PGP and semax)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental & Clinical Gastroenterology*, no. 2, pp. 86–90. (In Russian)
- Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. et al. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. DOI: 10.1023/a:1024612831380 (In English)