

Взаимосвязь между содержанием потенциального психофармакологического средства цикло-L-пролилглицина в мозге экспериментальных животных и его антигипоксическим эффектом

Жердев В. П., Бойко С. С., Колясникова К. Н.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Аннотация. При изучении структурной и внутриклеточной локализации цикло-L-пролилглицина (ЦПГ) в мозге в эксперименте на белых беспородных крысах-самцах установлено, что ЦПГ в большей степени определяется в гиппокампе и коре головного мозга с преимущественной локализацией в ядерной фракции мозга крыс; в митохондриальной и микросомальной фракциях ЦПГ определяется примерно в одинаковой концентрации с небольшим количественным преимуществом во фракции микросом. В эксперименте с использованием инбредных мышей 2 линий – C57Black/6 и BALB/c, различающихся по поведению, противоположной эмоциональной реакции на стресс и гипоксическому воздействию показано, что содержание ЦПГ в мозге мышей линии C57Black/6 на 39 % больше, чем в мозге мышей стресс-неустойчивой линии BALB/c, что, вероятно, и связано с различиями в проявлении его антигипоксического эффекта.

Ключевые слова: цикло-L-пролилглицин (ЦПГ); содержание ЦПГ в мозге; антигипоксический эффект ЦПГ; инбредные мыши C57Black/6 и BALB/c

Для цитирования:

Жердев В.П., Бойко С.С., Колясникова К.Н. Взаимосвязь между содержанием потенциального психофармакологического средства цикло-L-пролилглицина в мозге экспериментальных животных и его антигипоксическим эффектом // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 1. – С. 25–29. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-25-29

The relationship between the content of the potential psychopharmacological agent cyclo-L-prolylglycine in the brain of experimental animals and its antihypoxic effect

Zherdev VP, Boyko SS, Kolyasnikova KN

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. In the study of structural and intracellular distribution of cyclo-L-prolylglycine (CPG) in brain rats in experiments on mongrel white male rats, it was found that CPG determined more in the hippocampus and cerebral cortex with predominant localization in the nuclear fraction of the rat brain, in the mitochondrial and microsomal fractions CPG is distributed approximately equivalently with a small quantitative predominance in the microsomal fraction. In an experiment using inbred mice of 2 lines: C57Black/6 and BALB/c, differing in behavior, opposite emotional response to stress, hypoxic influence. It was shown that the content CPG mice of the C57black/6 line are 39 % larger than in the brains of mice of the stress-unstable BALB/c line, which is probably due to differences in the manifestation of its it was shown that the content of CPG in the brain of stress-resistant mice C57Black/6 more than 39 % compared with the content of GPG in brain of mice BALB/c and the relationship between the quantitative content of CPG in the brain of these experimental animals and the manifestation of its antihypoxic effect was established.

Keywords: cyclo-L-prolylglycine (CPG); content of CPG in brain; antihypoxic effect of CPG; inbred mice C57Black/6 and BALB/c

For citations:

Zherdev VP, Boyko SS, Kolyasnikova KN. The relationship between the content of the potential psychopharmacological agent cyclo-L-prolylglycine in the brain of experimental animals and its antihypoxic effect. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):25–29. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-25-29

Введение

Циклические дипептиды широко распространены в природе, являются продуктами ферментатического расщепления концевых фрагментов природных нейропептидов, обладают собственной фармакологической активностью и вносят свой вклад в реализацию фармакологических эффектов эндогенных нейропептидов. Новый дипептид циклической структуры – цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) был впервые обнаружен нами при изучении фармакокинетики ноотропного препарата ноопепт в качестве его активного метаболита [1, 2], затем ЦПГ был идентифицирован как эндогенное соединение в мозге крыс, определено его количествен-

ное содержание, которое составило 2,8 нм/г влажной массы мозга крыс. Показана методами GC-HPLC-MS-MS идентичность метаболита ноопепта и эндогенного соединения циклической структуры – дипептида ЦПГ [3, 4]. При изучении фармакологической активности синтезированного аналога эндогенного ЦПГ показано, что он проявляет ноотропный, нейропротективный и анксиолитический эффекты [5–7], для анксиолитической активности была выявлена селективная зависимость эффекта от фенотипа экспериментальных животных и различного содержания ЦПГ в мозге мышей 2-линий – C57Black/6 и BALB/c [8, 9]. В данной работе представлены результаты изучения антигипоксического эффекта ЦПГ у беспородных и инбредных

мышей линий C57Black/6 и BALB/c, отличающихся по типу эмоционально-стрессовой реакции, поведению и реакции на введение лекарственных веществ и фармакологических препаратов. Целью данной работы явилось количественное определение содержания ЦПГ в целом мозге беспородных и инбредных животных указанных линий, а также изучение его региональной локализации и внутриклеточного распределения по структурам головного мозга и сопоставление с его антигипоксическим эффектом.

Методы исследования

Исследование содержания ЦПГ в целом мозге экспериментальных животных и его региональной и внутриклеточной локализации проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г и мышатах-самцах 2 линий — C57Black/6 и BALB/c массой 18–22 г. Идентификацию и количественное определение ЦПГ в целом мозге и его структурах у беспородных крыс, а также в мозге линейных животных проводили методами ГЖХ-ВЭЖХ-МС/МС [3, 4]. Антигипоксический эффект ЦПГ изучали с использованием метода нормобарической гипоксии, который оценивали по продолжительности жизни экспериментальных животных [10, 11]. Все экспериментальные животные были получены из Центрального питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утверждённым Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. №1045-73 и Приказом МЗ РФ № 199 от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Эксперименты проводили с 10 до 16 ч. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Результаты и обсуждение

Ранее было показано, что ЦПГ, обнаруженный в качестве активного метаболита ноотропного препарата ноопепт, в мозге крыс определяется в более высокой концентрации по сравнению с плазмой, имеет продолжительный период полувыведения из мозга крыс [1, 2, 10], что свидетельствует о его энзиматической устойчивости и высокой тропности к ткани мозга крыс. Кроме того, величина площади под фармакокинетической кривой в мозге была на 39 % выше по сравнению с этим параметром в плазме крови крыс, что также свидетельствует о хорошей абсорбции ЦПГ тканью мозга крыс, высокой тканевой биодоступности мозга к этому нейропептиду, его энзиматической устойчивости и косвенно указывает на

его возможную структурную близость к эндогенным нейропептидам мозга крыс. При анализе полученных экспериментальных данных методами ВЭЖХ- и ГЖХ-масс-спектрометрии была показана идентичность метаболита ноопепта ЦПГ эндогенному нейропептиду и определено его количественное содержание в целом мозге, которое составило 2,8 нм/1 г влажной массы мозга беспородных крыс [3, 4]. В дальнейшем было проведено изучение региональной и внутриклеточной локализации эндогенного ЦПГ в структурах мозга крыс, связанных с реализацией его основных фармакологических эффектов, и было показано его неравномерное распределение как по структурам, так и субклеточным фракциям мозга крыс. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Региональная локализация и внутриклеточное распределение эндогенного ЦПГ в мозге беспородных белых крыс-самцов

Региональная локализация ЦПГ	ЦПГ, нмоль/г	Внутриклеточное распределение ЦПГ	Содержание ЦПГ, %
Целый мозг	2,82 ± 0,68	Ядерная фракция	60 ± 0,65
Кора мозга	3,89 ± 0,85	Митохондриальная фракция	18 ± 0,28
Гиппокамп	12,64 ± 3,24	Фракция синапсом (нейрональная фракция)	22 ± 0,32

Так, в наиболее высокой концентрации ЦПГ определяется в гиппокампе и, в меньшей степени, в коре головного мозга — структурах, принимающих участие в реализации основных фармакологических эффектов лекарственных веществ и осуществлении когнитивных и антистрессорных процессов. Сходное распределение в мозге крыс с преимущественной локализацией в коре и гиппокампе известно и для других эндогенных нейропептидов [11–13]. При изучении субклеточного распределения ЦПГ было показано, что 60 % ЦПГ определяется в ядерной фракции мозга крыс, что может указывать на его взаимодействие с ядерными рецепторами, в то время как в синапсомальной и митохондриальной фракциях его содержание было существенно ниже и распределено почти эквивалентно с небольшим преимуществом в нейрональной фракции мозга крыс. Аналогичная локализация и внутриклеточное распределение показано также для cyclo-His-Pro — фрагмента тиреолиберина [12]. Полученные данные могут иметь значение при изучении фармакологических эффектов ЦПГ.

Ранее была показана селективность анксиолитического эффекта ЦПГ, в большей степени проявляющегося у мышей линии BALB/c, которая исходно характеризуется более высоким уровнем тревожности по сравнению со стресс-устойчивой линией C57Black/6,

и взаимосвязь этого эффекта с содержанием ЦПГ в мозге этих животных: так, содержание ЦПГ в мозге активной линии C57Black/6 было на 39 % выше по сравнению с его содержанием в мозге мышей линии BALB/c с противоположной реакцией на стресс [8, 9]. В табл. 2 представлены результаты изучения количественного определения содержания ЦПГ в целом мозге инбредных мышей.

Таблица 2

Содержание эндогенного ЦПГ в мозге мышей 2 линий

Масса мозга (г) C57Black/6	Масса мозга (г) BALB/c	Содержание ЦПГ, нМ/1 г влажной массы мозга C57Black/6	Содержание ЦПГ, нМ/1 г влажной массы мозга BALB/c
0,373 ± 0,038	0,343 ± 0,042	0,073 ± 0,058	0,045 ± 0,06

Достоверность различий при $p < 0,05$. В эксперименте объединяли образцы мозга от 3 особей.

Антигипоксический эффект ЦПГ сначала был изучен у беспородных мышей после его внутрибрюшинного введения в максимально эффективной дозе 1 мг/кг. Было показано, что ЦПГ обладает быстро наступающим (в течение 5 мин) после введения и продолжительным, сохраняющимся в течение 1 ч антигипоксическим эффектом [7]. Продолжительность эффекта ЦПГ свидетельствует о его энзиматической стабильности и соответствует представлению об устойчивости циклических дипептидов к воздействию протеолитических ферментов [10, 13]. Принимая во внимание полученные результаты и, учитывая фармакогенетическую концепцию о межлинейных различиях реакции на внешние воздействия 2 линий животных C57Black/6 и BALB/c, антигипоксический эффект ЦПГ был изучен у мышей указанных линий. Результаты изучения антигипоксического эффекта ЦПГ у линейных мышей в сравнении с беспородными представлены в табл. 3.

При сравнении антигипоксической активности ЦПГ было установлено, что в контрольной груп-

пе беспородных мышей продолжительность жизни меньше, чем у линейных животных, при этом, антигипоксический эффект ЦПГ в группе беспородных животных наиболее выражен: продолжительность жизни увеличивается на 120 %. У мышей линии BALB/c продолжительность жизни при введении ЦПГ в тесте нормобарической гипоксии увеличивалась несколько меньше и составляла 113 %, при этом ЦПГ практически не влиял на этот тест у мышей линии C57Black/6 [7], что находится в соответствии со значительно более высоким уровнем ЦПГ у устойчивой к гипоксии линии мышей C57Black/6, который на 39 % больше по сравнению с его содержанием у мышей линии BALB/c [8, 9]. Эти данные по различному проявлению антигипоксического эффекта у линейных животных аналогичны результатам изучения анксиолитического эффекта, для которого установлена его селективность у мышей с противоположной реакцией на стресс [8, 9]. Таким образом, полученные результаты о различном проявлении антигипоксического эффекта и ранее выявленной селективности анксиолитического эффекта у мышей линий C57Black/6 и BALB/c свидетельствуют о связи между разным содержанием ЦПГ в мозге линейных мышей и разной реакцией на стресс и гипоксическое воздействие. В большей степени эта реакция выражена у мышей линии BALB/c, у которых содержание ЦПГ в мозге значительно меньше, чем у животных линии C57Black/6. Дефицит эндогенного ЦПГ у стресс-неустойчивых животных приводит к изменению поведения животных, нарушению их когнитивных функций, в связи с чем можно предположить, что ЦПГ выполняет физиологическую роль эндогенного анксиолитика. Таким образом, как антигипоксический, так и анксиолитический эффекты ЦПГ связаны с его содержанием в мозге экспериментальных животных. Однако указанные эффекты в полной мере не определяются только различием содержания ЦПГ в мозге инбредных животных, но указывают на его возможное влияние на NMDA и ГАМК-рецепторы, а также другие системы, связанные с реализацией этих эффектов [14–16].

Заключение

Открытие ЦПГ в мозге экспериментальных животных дополнило имеющиеся данные литературы об уже известных дипептидах циклической структуры, являющихся продуктами гидролитического расщепления концевых групп природных нейропептидов, обладающих собственной фармакологической активностью и, кроме того, выполняющих физиологическую роль, связанную с синтезом эндогенных нейропептидов «de novo». Наиболее изученным из известных дипептидов является дипептид цикло-His-Pro — концевой фрагмент эндогенного нейропептида тиреолиберина, для него и некоторых других дипептидов изучено их распределение в организме экспериментальных живот-

Таблица 3

Антигипоксический эффект ЦПГ в максимально эффективной дозе 1 мг/кг в тесте нормобарической гипоксии у беспородных и инбредных мышей

Животные	Контроль (время жизни, в мин)	ЦПГ (1мг/кг)	Активность в % от контроля
Белые беспородные мыши	20,89 ± 1,46	25,00 ± 1,75	120 ^{##}
Мыши C57Black/6	29,14 ± 2,33	28,00 ± 1,95	96
Мыши BALB/c	28,14 ± 1,91	31,71 ± 2,25	113 [#]

Примечания: # — $p < 0,05$, ## — $< 0,01$ по сравнению с контролем.

ных, в том числе в мозге и его структурах [11–13]. Что касается ЦПГ, то имеются зарубежные публикации о том, что он предположительно является метаболитом энзиматически нестабильного N-концевого трипептида Gly-Pro-Glu инсулиноподобного фактора роста IGF-1, который циклизуется с образованием ЦПГ [17]. При изучении антигипоксической активности ЦПГ показано, что ЦПГ обладает быстро нарастающим и сохраняющимся в течение 1 ч после введения антигипоксическим эффектом у беспородных животных и проявляется в большей степени у мышей менее устойчивой к гипоксии линии BALB/c, что соответствует низкому уровню ЦПГ у этой линии животных по сравнению с его содержанием у мышей линии C57Black/6, устойчивых к гипоксии и стрессу, а также к воздействию фармакологических препаратов и лекарственных веществ (мексидолу, бемитилу, пантогаму, семаксу, леветирацетаму, пирацетаму и др.). Полученные данные указывают на непосредственное

участие ЦПГ в реализации антигипоксического и анксиолитического эффектов, интенсивность проявления которых связана с фенотипом мышей и с различным содержанием ЦПГ в мозге экспериментальных животных.

Выводы

1. Установлено, что ЦПГ в большей степени определяется в гиппокампе и коре головного мозга беспородных крыс-самцов с преимущественной локализацией в ядерной фракции мозга.

2. Установлена зависимость антигипоксического и анксиолитического эффектов ЦПГ от фенотипа инбредных животных и содержания ЦПГ в мозге животных, а именно, у стресс-устойчивых и устойчивых к гипоксии мышей линии C57Black/6 содержание ЦПГ значительно выше (на 39 %) по сравнению с его содержанием в мозге мышей линии BALB/c.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бойко Светлана Семёновна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: svboyko@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2177-2010

SPIN-код: 8755-7666

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Boyko Svetlana

Corresponding author

e-mail: svboyko@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2177-2010

SPIN code: 4176-8921

PhD in Biology, Senior Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Жердев Владимир Павлович

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-код: 2213-9592

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zherdev Vladimir

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN code: 2213-9592

D., Sci. in Medicine, professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Колясникова Ксения Николаевна

ORCID ID: 0000-0001-6797-692X

SPIN-код: 5682-2035

к. б. н., н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Koliasnikova Ksenia

ORCID ID: 0000-0001-6797-692X

SPIN code: 5682-2035

PhD in Biology, Research scientist of laboratory of peptide bioregulators of the Department of drug chemistry, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. Бойко С.С., Жердев В.П., Гудашева Т.А., Островская Р.У. и др. Фармакокинетика дипептидного аналога пирацетама с ноотропной активностью ГВС-111 и его основных метаболитов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 1997. — Т. 72. — № 2. — С. 3–6. [Boyko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, et al. Pharmacokinetics of dipeptide analog pyracetame with nootropic activity GWS-111 and its main metabolites. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 1997;72(2):3–6. (In Russ).]

2. Бойко С.С., Жердев В.П., Коротков С.А., и др. Фармакокинетика нового потенциального ноотропного дипептидного препарата ГВС-111 и его метаболитов в мозге крыс // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2001. — Т. 35. — № 9. — С. 11–13. [Boyko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA, et al. Pharmacokinetics of new potential dipeptide nootrope GWS-111 and its main metabolites in rat brain. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2001;35(9):11–13. (In Russ).] DOI:10.1023/A^10140824082406443

3. Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine

in rat brain. *FEBS Leters.* 1996; 391(1-2):149–152. DOI 10.1016/0014-5793(96)00722-311.

4. Gudasheva TA, Boyko SS, Ostrovskaya RU, et al. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and similarity to endogenous neuropeptide cyclo-prolylglycine. *Europ. J. Drug Metabol. and Pharmacokin.* 1997;22(3):245–252. DOI: 1007/BF03189814

5. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др. Новый эндогенный дипептид циклопролилглицин подобен пирацетаму по селективности мнемотропного эффекта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 1999. — Т. 128. — № 10. — С. 411–413. [Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Trofimov SS, et al. New endogenous dipetide cycloprolyl-glycine is similar to piracetam by its mnemotropic selectivity. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 1999;128(10):411–413. (In Russ).]

6. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2002. — Т. 65. — № 5. — С. 66–72. [Ostrovskaya RU, Gudasheva TA, Seredenin SB. The Novel Nootropic and Neuroprotector Drug Noopept (GVS-111) *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2002;65(5):66–72. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-7211

7. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова П.Н. и др. Сходство ЦПГ с пирацетамом по антигипоксическому и нейропротективному эффектам // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2012. — Т. 75. — № 9. — С. 3–6. [Kolyasnicova KN, Gudasheva TA, Nasarova GA, et al. Similarity of cycloprolylglycine to piracetam in antigypoxic and neuroprotective effects. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2012;75(9):3–6. (In Russ).]

8. Середенин С.Б., Гудашева Т.А., Бойко С.С., Ковалев Г.И., и др. Эндогенный дипептид циклопролилглицин проявляет селективную анксиолитическую активность у животных с выраженной реакцией страха // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2002. — Т. 4. — С. 417–419. [Seredenin SB, Gudasheva TA, Boyko SS, Kovalev GI, et al. Endogenous dipeptide cycloprolylglycine shows selektivnyuyu anksioliticescuyu activity in animals with a pronounced fear reaction. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2002;(4):417–419. (In Russ).]

9. Бойко С.С., Гудашева Т.А., Жердев В.П., Середенин С.Б. Региональная и субклеточная локализация циклопролилглицина в мозге крыс // *Бюлл. exper. биол. и мед.* — 2010. — Т. 149. — № 6. — С. 648–650. [Boiko SS, Gudasheva TA, Zherdev VP, Seredenin SB. Regional and subcellular localization of cycloprolylglycine in the rat brain. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2010;149(6):648–650. (In Russ).]

10. Ковалев Г.И., Золотарев Ю.А., Дадаян А.К. и др. Изучение фармакокинетики 3 Н —циклопролилглицина в крови крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* — 2018. — № 3. — С. 48–54. [Kovalev GI,

Zolotarev YuA, Dadayan AK, et al. The Study of Cycloprolylglycine Pharmacokinetics in Rat Blood. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2018;(30):48–54. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10024

11. Судаков С.К., Теребилина Н.Н., Медведева О.Ф. и др. Изменение содержания субстанции Р, пептида, угнетающего связывание диазепама, и нейропептида Y в мозге высокотревожных и низкотревожных инбредных мышей в условиях стресса // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 1999. — № 9. — С. 254–257. [Sudakov SK, Terebilina NN, Medvedeva OF, et al. Changes in the content of substance P, peptide inhibiting the binding of diazepam, and neuropeptide Y in the brain of high-anxiety and low-anxiety inbred rats under stress. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 1999;(9):254–257. (In Russ).]

12. Prasad CH, Mori M, Pierson W, et al. Development changes in the distribution of rat brain pyroglutamate aminopeptidase, a possible determinant of endogenous cyclo (HIS-PRO) concentrations. *Neurochemical Research.* 1983;8(3):389–399.

13. Prasad CH. Bioactive Cyclic Dipeptides. *Peptides.* 1995;16(1):151–164. DOI: 10.1016/0196-9781(94)00017-Z.

14. Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Незнамов Г.Г., Ковалев Г.И. Сравнение поведенческих и нейрорецепторных эффектов пантогама и бемитила при одно- и многократном введении мышам C57BL/6 и Balb/c // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* — 2015. — № 1. — С. 44–51. [Kondrakhin EA, Salimov RM, Nesnamov GG, Kovalev GI. Comparison of behavior and neuroreceptor effects of pantogam and bemil with single and multiply injections in mice of C57BL/6 and Balb/c. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2015;(1):44–51. (In Russ).]

15. Ковалев Г.И., Васильева Е.В., Боков Р.О., Ковалев Г.И. Изучение эффектов леветирацетама и нового производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 в закрытом крестообразном лабиринте у мышей линий Balb/c и C57BL/6 // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* — 2017. — № 2. — С. 25–29. [Kovalev IG, Vasileva EV, Bokov RO, Kovalev GI. The effects of levetiracetam and a new 4-phenylpyrrolidone derivate GIZh-290 in a closed cross-maze in BALB/c and C57 BL/6 mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2017;(2):25–29. (In Russ).]

16. Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. Сравнение фармакологических эффектов гептапептида селанка при внутрибрюшинном и интраназальном введении мышам Balb/c и C57BL // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* — 2017. — № 3. — С. 3–6. Vasileva EV, Salimov RM, Kovalev GI. Comparison of pharmacological effects of heptapeptide selank in intraperitoneale and intranasale injection. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2017;(3):3–6. (In Russ).]

17. Guan J, Gluchman P, Yang P, et al. Cyclic glycine-proline regulates IGF-1 homeostasis by altering the binding of IGFBR-3 to IGF-1. *Sci. Rep.* 2014;(4):4388. DOI: 10.1038/srep0488