

Новый глипролин ГЗК-111 с нейропсихотропной активностью

Колясникова К. Н., Аляева А. Г., Кузнецова Е. А.

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

Аннотация. Статья представляет собой обзор собственных работ, в которой описаны конструирование, синтез и фармакологические свойства линейного замещённого глипролина ГЗК-111, потенциального препарата для комплексного лечения психиатрических патологий, включающих тревожные, депрессивные расстройства и нарушения когнитивных функций. Описывается связь структуры и активности в ряду аналогов этого глипролина. Представлены экспериментальные доказательства способности ГЗК-111 метаболизироваться с образованием цикло-пролилглицина, идентичного эндогенному циклическому дипептиду. Приведены данные о токсикологических и фармакокинетических исследованиях ГЗК-111.

Ключевые слова: этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина; ГЗК-111; цикло-пролилглицин

Для цитирования:

Колясникова К. Н., Аляева А. Г., Кузнецова Е. А. Новый глипролин ГЗК-111 с нейропсихотропной активностью. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(4):18–23. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-18-23>

Поступила: 01 декабря 2021 г. **Принята:** 15 декабря 2021 г. **Опубликована:** 30 декабря 2021 г.

Novel glyproline GZK-111 with neuropsychotropic activity

Koliasnikova KN, Alyaeva AG, Kuznetsova EA

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The article represents a review of our own researches, which describes the design, synthesis and pharmacological properties of linear substituted glyproline GZK-111, a potential drug for the complex treatment of psychiatric pathologies, including anxiety, depressive disorders, and cognitive impairment. The relationship between structure and activity in a series of this glyproline analogs is described. The experimental evidence of the GZK-111 ability to metabolized with the formation of cycloprolylglycine, which is identical to the endogenous cyclic dipeptide, is presented. The data on toxicological and pharmacokinetic studies of GZK-111 are presented.

Keywords: N-phenylacetylglycyl-L-proline ethyl ester; GZK-111; cyclo-prolyl-glycine

For citations:

Koliasnikova KN, Alyaeva AG, Kuznetsova EA. Novel glyproline GZK-111 with neuropsychotropic activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(4):18–23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-18-23>

Received: December 01, 2021. **Accepted:** December 15, 2021. **Published:** December 30, 2021

Введение / Introduction

Цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) был сконструирован как предполагаемый пептидный прообраз классического ноотропного препарата пирацетама [1] и впоследствии обнаружен в мозге интактных крыс как эндогенное соединение в микромолярной концентрации [2]. Это открытие было подтверждено зарубежными исследователями [3, 4]. ЦПГ подобен пирацетаму не только по структуре, но и по основным фармакологическим эффектам. При системном введении ЦПГ обладает ноотропной [5], анксиолитической [6–8], антигипоксической [9], нейропротекторной [3, 4, 9, 10], анальгетической [11] и антидепрессивной [12, 13] активностями в дозах, в 100–1000 раз меньших, чем пирацетам. Недавно было высказано предположение, что ЦПГ может являться позитивным модулятором глутаматных AMPA-рецепторов, то есть ампакином [14]. Подобно другим ампакинам, он увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в экспериментах *in vitro* [15] и *in vivo* [16], а его анксиолитический и антигипоксический эффекты зависят от активации как AMPA-, так и нейротрофиновых тирозинкиназных TrkB-рецепторов [17, 18]. Спектр

фармакологических эффектов ЦПГ соответствует не только спектру пирацетама, но и спектру BDNF. Таким образом, ЦПГ может стать основой для создания целой группы лекарственных веществ с нейропротекторными свойствами. В связи с этим нами был сконструирован линейный замещённый глипролин ГЗК-111, этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина, химическая структура которого предполагает возможность превращения в цикло-L-пролилглицин в биологических средах.

Дизайн / Design

ЦПГ является гидрофильным соединением. Чтобы увеличить его прохождение через биологические мембраны, включая гемато-энцефалический барьер, была поставлена задача создания амфифильного пролекарства с улучшенными фармакокинетическими свойствами, которое бы превращалось в ЦПГ в мозге. Для этой цели можно было использовать два варианта замещённых дипептидов, основанных на последовательности Pro-Gly или Gly-Pro. Поскольку известно [19, 20], что наличие имидной связи при пролине, имеющей место в дипептидной последовательности Gly-Pro, увеличивает долю цисоидной пептидной

связи, которая, в свою очередь, способствует циклизации дипептида [21, 22], была выбрана вторая последовательность. Нами был сконструирован линейный замещённый глипролин – этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина (лабораторный шифр ГЗК-111, рис. 1), предположительно способный метаболизироваться до ЦПГ, который может образовываться при энзиматическом отщеплении фенилацетильного радикала с последующей внутримолекулярной циклизацией. Отщепление фенилацетильного радикала может быть облегчено его химическим подобием фенилаланину [23, 24].

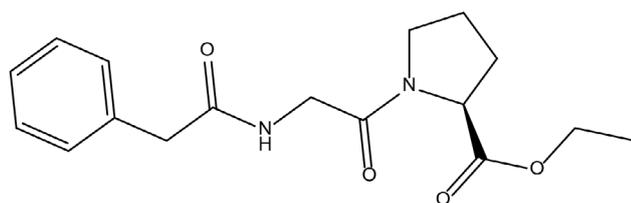


Рис. 1. Структура ГЗК-111
Fig. 1. Structure of GZK-111

Для подтверждения того, что активность замещённого глипролина ГЗК-111 связана с образованием циклического дипептида, нами было проведено расширение группы N-ацил-глипролинов путём варьирования природы N-ацильного радикала и C-концевого замещения. Была синтезирована серия соединений общей формулы (R-CO-Gly-Pro-X, где R-CO–ацил, X–функциональная группа, такая как NH₂, OMe, OEt, NHCH₃) [25, 26].

Изучение связи структуры и активности в ряду аналогов ГЗК-111 с замещением по C-концу (амид,

метиламид, кислота) показало, что нейрпсихотропное действие проявляет только амид, что, вероятно, связано с предполагаемой способностью этого соединения, как и ГЗК-111 (эфир), метаболизироваться с образованием ЦПГ [25]. Возможное объяснение состоит в том, что после ферментативного деацелирования N-фенилацетильной группы происходит спонтанная циклизация дипептида с образованием дикетопиперазина, которой, как известно, подвергаются только низкоалкильные эфиры и незамещённые амиды.

Изучение влияния природы N-ацильного заместителя на биологическую активность показало, что эффекты сохраняются только для соединения с остатком фенилпропионовой кислоты, также структурно близкой к фенилаланину, но не для аналогов с алифатическими ацильными фрагментами [26].

Синтез ГЗК-111 / Synthesis of GZK-111

Были опробованы три схемы синтеза ГЗК-111, каждая из которых включала в себя следующие стадии: 1) этерификация L-пролина; 2) получение N-фенилацетилглицина; 3) образование пептидной связи [27]. Во всех схемах синтеза использовали способ этерификации пролина по Бреннеру и получения N-фенилацетилглицина ацилированием глицина хлорангидридом фенилуксусной кислоты в условиях Шоттен–Баумана. Было рассмотрено три способа образования пептидной связи между N-фенилацетилглицином и эфиром пролина (метод смешанных ангидридов в условиях Андерсона, метод активированных бензотриазольных эфиров и метод активированных сукцинимидных эфиров) и показано, что оптимальным является метод смешанных ангидридов. Схема синтеза этилового эфира N-фенилацетилглицил-L-пролина представлена на рис. 2.

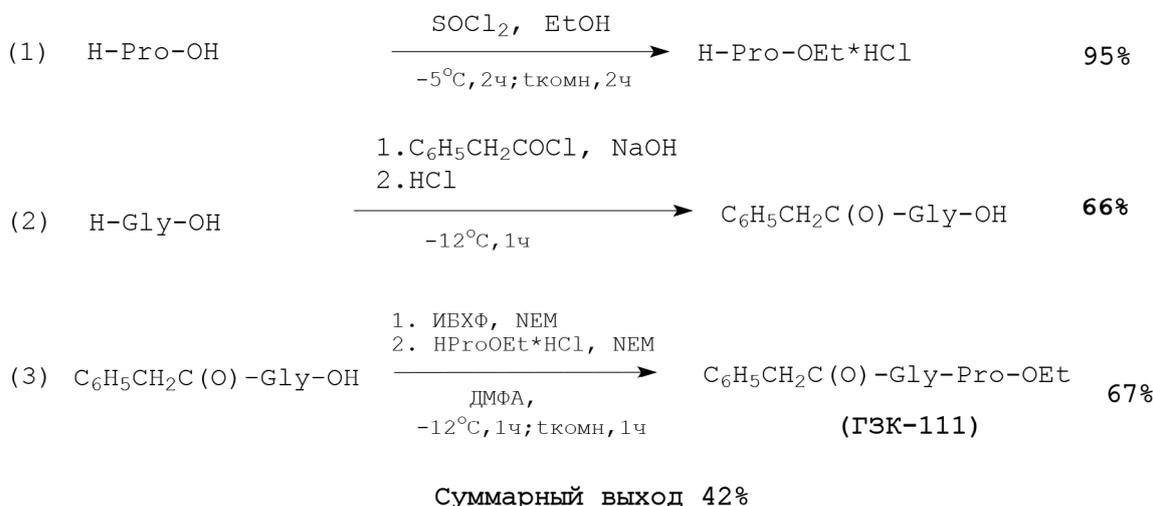


Рис. 2. Схема синтеза этилового эфира N-фенилацетилглицил-пролина (ГЗК-111)
Fig. 2. Scheme of the synthesis of N-phenylacetylglycyl-proline ethyl ester (GZK-111)

Биотрансформация ГЗК-111 / Biotransformation of GZK-111

Биотрансформация *in vitro* ГЗК-111 в ЦПГ / *In vitro* biotransformation of GZK-111 in CPG. Для того чтобы показать принципиальную возможность образования ЦПГ из ГЗК-111 была изучена биотрансформация последнего в присутствии ферментов плазмы крови. Исходная плазма, по данным ОФ ВЭЖХ, содержала эндогенный ЦПГ в концентрации 1 мкМ. При инкубации ГЗК-111 с плазмой при 37 °С в течение 10 ч наблюдалось увеличение пика ЦПГ и появление пика, соответствующего по времени удерживания соединению с открытой карбоксильной группой, N-фенилацетилглицил-L-пролину. Таким образом, в присутствии ферментов плазмы крови из ГЗК-111 действительно образуется ЦПГ [23]. Схема превращения представлена на рис. 3.

Образование ЦПГ из ГЗК-111 было подтверждено и *in vivo* [28].

Фармакологические свойства ГЗК-111 / Pharmacological properties of GZK-111

Исходя из ранее установленных фармакологических эффектов ЦПГ, был изучен соответствующий спектр нейropsychотропной активности ГЗК-111 (антиамнезическая, анксиолитическая, антигипоксическая, нейропротекторная, антидепрессивная и анальгетическая). Для ряда биологических эффектов была изучена стереоспецифичность, характерная для ЦПГ.

Ноотропное антиамнезическое действие / Nootropic anti-amnesic effect ГЗК-111 оценивали по его способности предотвращать нарушение воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у крыс, вызываемое электроконвульсивным шоком (ЭКШ). Исследования показали, что ГЗК-111 обла-

дает антиамнезической активностью в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг внутривенно (в/в), что соответствует по дозам и выраженности эффекта самого ЦПГ [23]. Эффекты ГЗК-111 аналогично ЦПГ стереоспецифичны, однако, если D-энантиомер ЦПГ проявляет проамнезическое действие, то D-энантиомер ГЗК-111 (лабораторный шифр ГЗК-121) неактивен. Это можно объяснить тем, что D-ЦПГ блокирует рецептор, а ГЗК-121 не метаболизируется до ЦПГ.

Анксиолитическую активность / Anxiolytic activity ГЗК-111 изучали на крысах в дозах 0,75; 1,5 и 3,0 мг/кг в/б с использованием теста приподнятого крестообразного лабиринта. Достоверный анксиолитический эффект наблюдался в дозе 1,5 мг/кг. ГЗК-111 увеличивал время пребывания крыс в открытых рукавах в 12 раз по сравнению с контролем, что сравнимо с эффектом ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг. Энантиомер ГЗК-121 в дозе 1,5 мг/кг был неактивен [23]. При пероральном введении ГЗК-111 проявляет анксиолитическую активность в этом тесте в дозах 40 мг/кг [29].

Также анксиолитическое действие ГЗК-111 было изучено в тесте «Открытое поле» на мышах линии BALB/c в диапазоне доз 0,1–10 мг/кг в/б. Достоверное увеличение общей двигательной активности наблюдали в дозе 1,0 мг/кг в/б [24].

Антигипоксическая активность / Antihypoxic activity ГЗК-111 была изучена на мышах в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночная» гипоксия) в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг в/б. Было выявлено, что это соединение, как и ЦПГ, проявляет антигипоксический эффект в дозе 0,5 мг/кг в/б, достоверно увеличивая продолжительность жизни животных, и это действие так же стереоспецифично, как и в случае антиамнезического и анксиолитического эффектов [23]. При пероральном введении ГЗК-111 проявляет антигипоксическую активность в этом тесте в дозах 10 и 30 мг/кг [29].

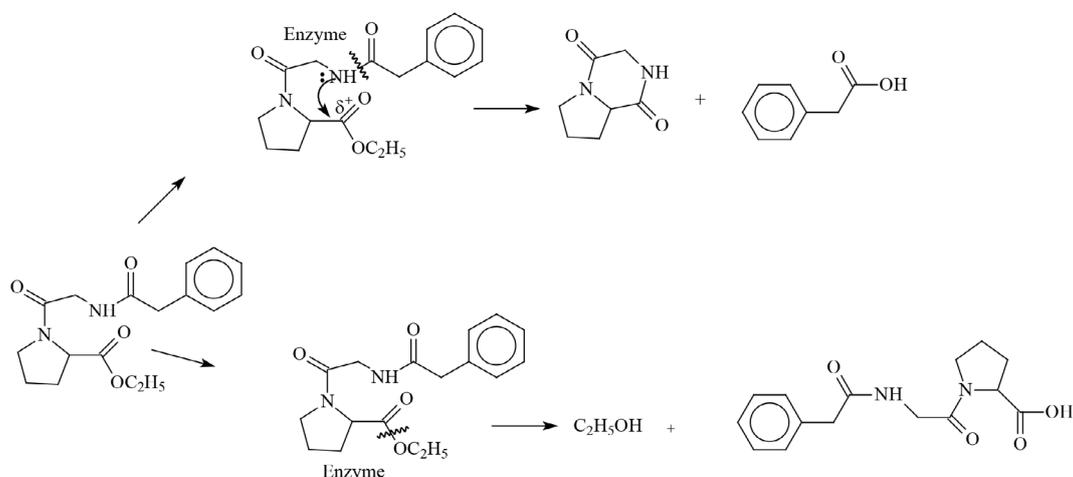


Рис. 3. Гипотетическая схема образования ЦПГ в результате метаболизма ГЗК-111
Fig. 3. Hypothetical scheme of CPG formation as a result of GZK-111 metabolism

Антидепрессивное действие / Antidepressant effect

ГЗК-111 было изучено в тесте вынужденного плавания по Порсолту [30]. Исследование проводили на мышах в интервале доз 0,01–20,0 мг/кг при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 7 или 14 дней. Установлено, что при 7-дневном введении ГЗК-111 в дозе 10 мг/кг статистически значимо уменьшал время иммобилизации на 11 %, по выраженности эффекта, не уступая amitriptiline в дозе 10 мг/кг. При 14-дневном введении ГЗК-111 обладал достоверным антидепрессивным эффектом в дозе 10 мг/кг и проявлял тенденцию к снижению времени иммобилизации в дозе 1,0 мг/кг ($p = 0,08$) при парентеральном введении.

Также антидепрессивная активность ГЗК-111 была показана в 2-х бутылочном тесте предпочтения 1 % раствора сахарозы у мышей на экспериментальной модели агедонии, индуцированной введением липополисахарида [31]. Однократное внутрибрюшинное введение ГЗК-111 в дозе 1,0 мг/кг способствовало выраженному антиагедоническому эффекту.

Для самого ЦПГ антидепрессивная активность также была нами недавно выявлена в тесте вынужденного плавания по Порсолту на мышах [12] и на экспериментальной модели выученной беспомощности на крысах [13] при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 14 дней.

Нейропротекторное действие ГЗК-111 было показано *in vitro* в концентрациях 10^{-7} и 10^{-6} М на модели 6-OHDA токсичности с использованием клеток линии SH-SY5Y (клеточная модель болезни Паркинсона) [25]. Ранее на этой модели было показано нейропротекторное действие самого ЦПГ [9].

Нейропротекторная активность ГЗК-111 *in vivo* была изучена на модели ишемического инсульта, вызванного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии у крыс. Соединение вводили внутрибрюшинно в дозе 0,5 мг/кг/сутки в течение 7 дней, первое введение через 6 ч после операции. ГЗК-111 проявлял выраженные нейропротекторные эффекты, уменьшая объём зоны инфаркта в 1,6 раз и улучшая примерно на 30 % неврологический статус животных [30].

Для ЦПГ нейропротекторная активность была показана на модели неполной глобальной ишемии головного мозга у крыс, создаваемой необратимой двусторонней окклюзией общих сонных артерий в дозе 1,0 мг/кг при субхроническом внутрибрюшинном введении [10].

Анальгетические свойства / Analgesic properties ГЗК-111 были изучены на мышах-самцах линии C57Bl/6 при однократном внутрибрюшинном введении в дозах 0,5; 1,0; 2,0 и 4,0 мг/кг в тесте «горячая пластина». ГЗК-111 показывал достоверный анальгетический эффект в дозах 1, 2 и 4 мг/кг. При этом в дозах 1 и 2 мг/кг эффект развивался уже через 60 мин после введения, а в дозе

4 мг/кг – через 90 мин и сохранялся через 120 мин [30]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ГЗК-111, подобно ЦПГ [32], проявляет анальгетическую активность, которая является дозозависимой.

Токсичность / Toxicity

В экспериментах по исследованию острой токсичности показано, что для ГЗК-111 LD_{50} у мышей составляет более 3000 мг/кг при внутрибрюшинном введении [33].

Установлено, что ГЗК-111 в области использованных концентраций (1,6–5000 мкг/мл) и дозировок (12 и 120 мг/кг) не обладает мутагенной активностью. Совокупность данных, полученных в краткосрочных тестах на мутагенность и в тесте по оценке повреждений ДНК свидетельствует об отсутствии у соединения ГЗК-111 потенциальной канцерогенной активности [Жанатаев и др., неопубликованные данные].

Фармакокинетические исследования / Pharmacokinetic studies

Изучение фармакокинетики ГЗК-111 в плазме крови крыс проводилось при его однократном внутривенном и внутрижелудочном введении в дозе 20 мг/кг. Период полуэлиминации ($t_{1/2el}$) неизменённого дипептида составил 0,66 ч при внутривенном и 0,43 ч при внутрижелудочном введении. Методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии были определены продукты биотрансформации ГЗК-111, среди которых был обнаружен ЦПГ, совпадающий с эндогенным нейропептидом [28]. Помимо ЦПГ образуются также N-фенилацетилглицил-L-пролин, N-фенилацетилглицин и фенилуксусная кислота [34]. Независимо от способа введения ГЗК-111 период полуэлиминации для ЦПГ составил 1,4 ч [28].

Заключение / Conclusion

Таким образом, замещённый глипролин ГЗК-111 *in vivo* метаболизирует до ЦПГ и проявляет характерные для последнего ноотропную, анксиолитическую, антигипоксическую, антидепрессивную, нейропротекторную и анальгетическую активности, в том числе и при пероральном введении. Он подобен ЦПГ не только по спектру активностей, но и наличием и характером стереоспецифичности. Показано, что ГЗК-111 является нетоксичным соединением, не проявляет мутагенной и канцерогенной активностей. Сохранение фармакологических эффектов замещённого дипептида ГЗК-111 при пероральном использовании важно для дальнейшей разработки соединения в качестве психотропного препарата.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колясникова Ксения Николаевна
 Автор, ответственный за переписку
 e-mail: kszolotova@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>
 SPIN-код: 5682-2035
 к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аляева Анна Григорьевна
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0371-4370>
 м. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Кузнецова Елена Александровна
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9228-0596>
 к. х. н., с. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Koliasnikova Ksenia N.
 Corresponding author
 e-mail: kszolotova@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>
 SPIN code: 5682-2035
 PhD in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Department of Drug Chemistry FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Alyueva Anna G.
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0371-4370>
 Junior Researcher at the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Department of Drug Chemistry FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Kuznetsova Elena A.
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9228-0596>
 PhD in Chemical, Senior Research at the Laboratory of fine organic synthesis Department of medicinal chemistry FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Максимова Ф.В. и др. Топологические аналоги пирacetama на основе пролина и их ноотропная активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989;23(3):276–281. [Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Maksimova FB, et al. Proline-based topologic pyracetam analogs and their nootropic activity. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 1989;23(3):276–281. (In Russ).].
2. Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh, Ostrovskaya RU, Skoldin SP, Rozantsev GG, Voronina TA, Zherdev VP, Seredenin SB. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Letters*. 1996;391(1-2):149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3.
3. Tran LH, inventor; Neurobiomed Corp, assignee. Neuroprotection and neurogenesis by administering cyclic prolyl glycine. United States patent US 7232798B2. 2007.
4. Guan J, Mathai S, Harris P, Wen J-Y, Zhang R, Brimble M, Gluckman P. Peripheral administration of a novel diketopiperazine, NNZ 2591, prevents brain injury and improves somatosensory-motor function following hypoxia-ischemia in adult rats. *Neuropharmacology*. 2007;53(6):749–762. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.010.
5. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С., и др. Новый эндогенный дипептид циклопролилглицин подобен пирacetamu по селективности мнемотропного эффекта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;128(4):411–413. [Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Trofimov SS, et al. New Endogenous Dipeptide Cycloprolyl-Glycine Is Similar To Piracetam By Its Mnemotropic Selectivity. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1999;128(4):411–413. (In Russ).].
6. Gudasheva TA, Konstantinopol'skii MA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB. Anxiolytic activity of endogenous nootropic dipeptide cycloprolylglycine in elevated plus-maze test. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131(5):464–466. DOI: 10.1023/a:1017928116025.
7. Seredenin SB, Gudasheva TA, Boiko SS, Kovalev GI, Voronin MV, Yarkova MA. Endogenous dipeptide cycloprolylglycine shows selective anxiolytic activity in animals with manifest fear reaction. *Bull Exp Biol Med*. 2002;133(4):360–362. DOI: 10.1023/a:1016293904149.
8. Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Салимов Р.М., Гудашева Т.А., Ковалёв Г.И. Динамика психотропных эффектов циклопролилглицина у мышей BALB/c и C57Bl/6 в зависимости от продолжительности его введения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(1):3–7. [Vasil'eva EV, Abdullina AA, Salimov RM, Gudasheva TA, Kovalev GI. Dynamics of cycloprolylglycine psychotropic effects in BALB/C and C57Bl/6 mice depending on treatment duration. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2021;84(1):3–7 (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-1-3-7.
9. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова Г.А., и др. Сходство цикло-пролилглицина с пирacetamом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(9):3–6. [Kolyasnikova KN, Gudasheva TA, Nazarova GA, et al. Similarity of Cycloprolylglycine to Piracetam in Antihypoxic and Neuroprotective Effects. *Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakologija*. 2012;75(9):3–6. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-3-6.
10. Povarnina PY, Kolyasnikova KN, Nikolaev SV, Antipova TA, Gudasheva TA. Neuropeptide cycloprolylglycine exhibits neuroprotective activity after systemic administration to rats with modeled incomplete global ischemia and in vitro modeled glutamate neurotoxicity. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(5):653–655. DOI: 10.1007/s10517-016-3241-5.
11. Ferro JN, de Aquino FL, de Brito RG, dos Santos PL, Quintans Jde S, de Souza LC, de Araújo AF, Diaz BL, Lucca-Júnior W, Quintans-Júnior LJ, Barreto E. Cyclo-Gly-Pro, a cyclic dipeptide, attenuates nociceptive behavior

and inflammatory response in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(12):1287–1295. DOI: 10.1111/1440-1681.12480.

12. Ковалёв Г.И., Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Антидепрессантоподобные свойства циклопролилглицина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(11):3–6. [Kovalev GI, Abdullina AA, Vasil'eva EV, Gudasheva TA, Seredenin SB. Antidepressant-Like Properties of Cyclopropylglycine. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;81(11):3–6. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-11-3-6.

13. Garibova TL, Gudasheva TA, Seredenin SB. A New Component in the Mechanism of Regulation of Endogenous Depressive-Like States. *Dokl Biochem Biophys*. 2019;488(1):324–326. DOI: 10.1134/S1607672919050107.

14. Gudasheva TA, Koliashnikova KN, Seredenin SB, et al. Neuropeptide cyclopropylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors. *Dokl Biochem Biophys*. 2016;471(1):387–389. DOI: 10.1134/S160767291606003X.

15. Gudasheva TA, Koliashnikova KN, Antipova TA, Seredenin SB. Neuropeptide cyclopropylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Dokl Biochem Biophys*. 2016;469(1):273–276. DOI: 10.1134/S1607672916040104.

16. Aguado-Llera D, Canelles S, Fernández-Mendivil C, Frago LM, Argente J, Arilla-Ferreiro E, López MG, Barrios V. Improvement in inflammation is associated with the protective effect of Gly-Pro-Glu and cyclopropylglycine against A β -induced depletion of the hippocampal somatostatinergic system. *Neuropharmacology*. 2019;151:112–126. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.04.008.

17. Gudasheva TA, Povarnina PY, Koliashnikova KN, Alyaeva AG, Vorontsova ON, Seredenin SB. The Anxiolytic Effect of the Neuropeptide Cyclopropylglycine Is Mediated by AMPA and TrkB Receptors. *Dokl Biochem Biophys*. 2020;493(1):190–192. DOI: 10.1134/S1607672920040067.

18. Колясникова К.Н., Аляева А.Г., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А. Изучение вовлеченности AMPA-рецепторов в антигипоксическое действие нейропептида цикло-пролилглицина. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(9):42–45. [Koliashnikova KN, Alyaeva AG, Vorontsova ON, Gudasheva TA. Study of the involvement of AMPA receptors in the antihypoxic effect of the neuropeptide cyclopropylglycine. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(9):42–45. (In Russ).]. DOI: 10.29296/25877313-2020-09-06.

19. Ovchinnikov YuA, Ivanov VT. Conformational states and biological activity of cyclic peptides. *Tetrahedron*. 1975;31(18):2177–2209. DOI: 10.1016/0040-4020(75)80216-X.

20. Baldoni HA, Zamarbide GN, Enriz RD, Jauregui EA, Farkas Ö, Perczel A, Salpietro SJ, Csizmadia IG. Peptide models XXIX. cis–trans Isomerism of peptide bonds: ab initio study on small peptide model compound; the 3D–Ramachandran map of formylglycinamide. *J Molec Struct (Theochem)*. 2000;500(1-3):97–111. DOI: 10.1016/S0166-1280(00)00372-9.

21. Rydon HN, Smith PWG. Polypeptides. Part IV. The self-condensation of the esters of some peptides of glycine and proline. *J Chem Soc*. 1956;3642–3650. DOI: 10.1039/JR9560003642.

22. Manabe S, Machida H, Aihara Y, Yasunaga M, Ito Y, Matsumura Y. Development of a diketopiperazine-forming dipeptidyl Gly-Pro spacer for preparation of an antibody–drug conjugate. *Med Chem Comm*. 2013;4(5):792–796. DOI: 10.1039/C3MD00075C.

23. Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Кузнецова Е.А., Литвинова С.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А., Островская Р.У., Середенин С.Б., Этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина метаболизируется до цикло-L-пролилглицина, проявляя сходный спектр нейрорепрессивной активности. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(11):3–8. [Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Kuznetsova EA, Litvinova SA, Zolotov NN, Voronina TA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB. N-phenylacetyl-glycyl-L-proline ethyl ester converts into cyclo-L-prolyl-glycine showing a similar spectrum of neuropsychotropic activity. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2016;50(11):3–8. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-11-3-8.

24. Патент РФ на изобретение № 2646604/ 06.03.18. Бюл. №7. Середенин С.Б., Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Кузнецова Е.А., Воронина Т.А., Яркова М.А., Антипова Т.А., Литвинова С.А., Золотов Н.Н. Новые глипролины с ноотропной, антигипоксической, нейропротективной и анксиолитической активностью. [Patent RUS №2646604/ 06.03.18. Byul. № 7. Seredenin SB, Gudasheva TA, Koliashnikova KN, Kuznetsova EA, Voronina TA, Yarkova MA, Antipova TA, Litvinova SA, Zolotov NN. Novyye gliproliny s nootropnoy, antigipoksicheskoy,

neuroprotektivnoy i anksioliticheskoy aktivnost'yu (In Russ).]. Доступно по: <https://findpatent.ru/patent/264/2646604.html> Ссылка активна на 14.12.2021.

25. Колясникова К.Н., Кузнецова Е.А., Николаев С.В., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Анализ зависимости антигипоксической активности от структуры соединений в ряду замещенных глипролинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(6):13–17. [Kolyasnikova KN, Kuznetsova EA, Nikolaev SV, Antipova TA, Gudasheva TA, Seredenin SB. Investigation of the structure – antihypoxic activity relationship in a series of substituted glyprolines. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018;52(6):13–17. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-6-13-17.

26. Николаев С.В., Логвинов И.О., Колясникова К.Н., Кузнецова Е.А., Антипов П.И., Антипова Т.А. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых глипролинов, замещенных по N-концу. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;(2):4–10. [Nikolaev SV, Logvinov IO, Koliashnikova KN, Kuznetsova EA, Antipov PI, Antipova TA. The *in vitro* neuroprotective activity of analogues of N-terminus substituted glyprolines. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(2):4–10. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-4-10.

27. Kuznetsova EA, Kolyasnikova KN, Golubyatnikova AK, Rebeko AG, Gudasheva TA. Developing the optimal synthetic scheme for the potential nootropic drug GZK-111, N-phenylacetyl-glycyl-L-proline ethyl ester. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2020; 54(6):642–646. DOI: 10.1007/s11094-020-02251-6.

28. Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Бочков П.О., и др. Доклиническая фармакокинетика дипептида ГЗК-111 с нейропротективной активностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(9):298–302. [Litvin AA, Kolyvanov GB, Bochkov PO, et al. Preclinical pharmacokinetics of dipeptide with neuroprotective activity GZK-111. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2021;172(9):298–302. (In Russ).].

29. Колясникова К.Н., Поварнина П.Ю., Кузнецова Е.А., Аляева А.Г., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Замещенный глипролин ГЗК-111 сохраняет антигипоксическую и анксиолитическую активность при пероральном введении. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(10):10–13. [Kolyasnikova KN, Povarnina PY, Kuznetsova EA., Alyaeva AG, Gudasheva TA, Seredenin SB. Substituted glyproline GZK-111 retains antihypoxic and anxiolytic activity upon oral administration. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2021;55(10):10–13. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-10-10-13.

30. Koliashnikova KN, Povarnina PYu, Tallerova AV, Firsova YuN, Nikolaev SV, Antipova TA, Nadorova AV, Kolik LG, Gudasheva TA, Seredenin SB. Glyproline Pro-Ampakine with Neuroprotective Activity // in: Neuroprotection – New Approaches and Prospects. – IntechOpen. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.91192.

31. Tallerova AV, Mezhlumyan AG, Yarkova MA, Gudasheva TA, Seredenin SB. Effects of original compounds GSB-106, GML-3, and GZK-111 in an experimental lipopolysaccharide-induced anhedonia model. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(2):101–105. DOI: 10.1007/s11094-021-02397-x.

32. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. Experimental study of endogenous dipeptide Cyclo-L-prolyl-glycine in aspects of opioid addiction and analgesia in rodents. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(3):S180-S181. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.305.

33. Качалов К.С. Исследование острой токсичности нового соединения ГЗК-111. / II научная конференция молодых ученых с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ФАРМАКОЛОГИИ». Материалы конференции. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 28–29 октября 2021 г. [Kachalov KS. Issledovaniye ostroy toksichnosti novogo soyedineniya GZK-111. / II nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem «AKTUAL'NYE ISSLEDOVANIYA V FARMAKOLOGII». Materialy konferentsii. FGBNU «NII farmakologii imeni V.V. Zakusova», 28–29 oct 2021 (In Russ).].

34. Колыванов Г.Б., Бочков П.О., Литвин А.А., и др. Метаболизм нового дипептидного нейропротектора у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(11):618–621. [Kolyvanov GB, Bochkov PO, Litvin AA et al. Metabolism of a new dipeptide neuroprotector in rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2021;172(11):618–621. (In Russ).]. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-11-618-621.