

Изучение базовых фармакокинетических свойств нового производного гистидин-содержащего дипептида карнозина — пирролилкарнозина

© **Абаимов Д. А.¹, Хуторова А. В.^{1,2}, Сариев А. К.³, Куликова О. И.¹, Белоусова М. А.², Стволинский С. Л.¹, Мигулин В. А.⁴, Фёдорова Т. Н.¹**

¹ — ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

³ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Аннотация. В эксперименте на лабораторных крысах линии Wistar было проведено пилотное изучение фармакокинетических характеристик нового пиррольного производного карнозина — пирролилкарнозина. По итогам эксперимента рассчитаны базовые фармакокинетические параметры препарата. Изучено распределение препарата по тканям и органам. Показана тропность пирролилкарнозина к органам элиминации и способность пирролилкарнозина проникать в ткань сердечной мышцы.

Ключевые слова: пиррол; карнозин; пирролилкарнозин; фармакокинетика; тканевая доступность; распределение; хроматография; масс-спектрометрия

Для цитирования:

Абаимов Д. А., Хуторова А. В., Сариев А. К., Куликова О. И., Белоусова М. А., Стволинский С. Л., Мигулин В. А., Фёдорова Т. Н. Изучение базовых фармакокинетических свойств нового производного гистидин-содержащего дипептида карнозина — пирролилкарнозина. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):29–36. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-29-36>

Поступила: 21 апреля 2023 г. **Принята:** 22 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

The pilot study of the basic pharmacokinetic properties of pyrrolylcarnosine — the new pyrrolic derivative of dipeptide carnosine

© Denis A. Abaimov¹, Anastasiya V. Khutorova^{1,2}, Abrek K. Sariev³, Olga I. Kulikova¹, Margarita A. Belousova², Sergey L. Stvolinsky¹, Vasily A. Migulin⁴, Tatiana N. Fedorova¹

¹ — Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

² — Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ — FSAEI HE I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

⁴ — N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. The experimental study of the pharmacokinetic characteristics of a new pyrrole derivative of carnosine, pyrrolylcarnosine, was carried out. Based on the results of the experiment, the basic pharmacokinetic parameters of the drug are expected. The tissues and organs bioavailability was studied. The tropism of pyrrolylcarnosine to the organs of elimination and the ability of pyrrolylcarnosine to penetrate into the heart muscle tissue were shown.

Keywords: pyrrole; carnosine; pyrrolylcarnosine; pharmacokinetics; tissue availability; distribution; chromatography; mass-spectrometry

For citations:

Abaimov DA, Khutorova AV, Sariev AK, Kulikova OI, Belousova MA, Stvolinsky SL, Migulin VA, Fedorova TN. The pilot study of the basic pharmacokinetic properties of pyrrolylcarnosine — the new pyrrolic derivative of dipeptide carnosine. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):29–36. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-29-36>

Received: April 21, 2023. **Accepted:** April 22, 2023. **Published:** June 30, 2023.

Введение / Introduction

Создание новых эффективных препаратов, обладающих комбинированным действием, включающим антиоксидантные и противовоспалительные эффекты является актуальной задачей современной фармакологии. Можно полагать, что новое вещество, созданное на основе двух компонентов (карнозина и

пиррола), с учётом биологических свойств веществ-прекурсоров, может стать новым перспективным соединением. Цитопротекторная эффективность гистидин-содержащего дипептида карнозина, обусловленная его широким спектром биологического действия, включая антиоксидантное, представлена в различных экспериментальных моделях паркинсонизма и ишемии головного мозга, а также в пилотных

клинико-биохимических исследования [1, 2]. Однако значимым фактором, лимитирующим внедрение карнозина в клиническую медицину в виде лекарственной формы, является его быстрый гидролиз в кровяном русле под действием специфического фермента — сывороточной карнозины. Производные другого компонента нового соединения — пиррола (ароматического пятичленного азотистого гетероцикла) уже нашли весьма широкое применение при синтезе терапевтически активных соединений, включая фунгициды, антибиотики, противоопухолевые средства, нестероидные противовоспалительные препараты [3–5]. В российской неврологической и психиатрической практике, например, достаточно широко применяется пиррол-содержащий препарат из группы рацетамов — пирацетам, характеризующийся нейротропным и нейропротективным действием и входящий в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ [6]. В последнее время была разработана новая серия аналогов пиррола на основе пиррол-2,5-диона, большинство из которых продемонстрировали значительную антиоксидантную активность [7]. В последнее время был синтезирован также ряд новых гидразонов N-пирролилгидразида, характеризующихся прямой антиоксидантной активностью в клеточных моделях оксидативного стресса [8]. Таким образом, благодаря имеющимся данным о биологических эффектах пиррола и карнозина, представляется перспективным создание нового конъюгата, характеризующегося высокой антиоксидантной активностью и устойчивостью к гидролизу сывороточной карнозиной.

В Научном центре неврологии, в сотрудничестве с коллегами из Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН, было разработано новое соединение на основе пирролидина и карнозина. По исследованным физико-химическим характеристикам синтезированный 3-(N-пирролил)пропаноил-L-гистидин (пирролилкарнозин) описывается структурной формулой, подтвержденной данными исследования продукта реакции методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (рис. 1).

Молекулярная масса пирролилкарнозина, определенная методом масс-спектрометрии высокого разрешения, составила 276 г/моль.

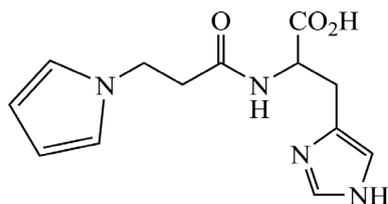


Рис. 1. Структурная формула пирролилкарнозина
Fig. 1. Structural formula of pyrrolylcarnosine

В отличие от карнозина, пирролилкарнозин характеризуется высокой устойчивостью к гидролизу сывороточной карнозиной (патент RU 2777391) [9], определяемой по методу *A. Pegova H, et al.* (2000) [10].

Одним из важнейших доклинических испытаний новых лекарственных веществ является изучение их фармакокинетических свойств, позволяющее оценить всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Изучение процессов распределения позволяет выявить органы и ткани, в которые они проникают наиболее интенсивно и/или в которых удерживаются наиболее длительно, что может способствовать более детальному изучению механизмов действия лекарственных веществ [11–13].

Целью данного исследования явилось изучение распределения в организме и тканевой биодоступности нового конъюгата карнозина и пиррола — пирролилкарнозина, потенциально обладающего антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты выполнены на 50 крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–220 г, которые содержались в условиях вивария на стандартной диете с соблюдением всех правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Распределение пирролилкарнозина в организме крыс изучали в органах потенциального действия — сердце и мозге, а также в органах, обеспечивающих элиминацию — печени и почках. Пирролилкарнозин вводили крысам внутривенно в терапевтической дозе 200 мг/кг. Пробоотбор производился в следующие дискретные интервалы времени: 15, 30, 60, 120 и 240 минут после введения ($n = 6$). Для оценки эффективности проникновения препарата в изучаемые ткани использовался такой фармакокинетический параметр, как показатель тканевой доступности f_T , определяемый отношением значения площади под фармакокинетической кривой AUC в ткани изучаемого органа к соответствующей величине AUC в плазме крови.

Для количественного определения пирролилкарнозина в биологических образцах нами был разработан авторский хроматомасс-спектрометрический метод (ВЭЖХ-МС). Извлечение пирролилкарнозина из биологического материала осуществляли методом депротенинизации. К образцу плазмы крови или образцу гомогената ткани органов (1:2, м:ч, ткань: бидистиллят) объемом 100 мкл добавляли 400 мкл раствора внутреннего стандарта (L-аланил-карнозин, 10 мкг/мл) в 10 % трихлоруксусной кислоте с целью преципитации протеинов плазмы. Образовавшуюся взвесь денатурированных белков осаждали на ультрацентрифуге на скорости 16000 г. Надосадочную жидкость осторожно декантировали и переносили в хроматографическую

виалу, которую помещали в автосамплер хроматографа для дальнейшего хромато-масс-спектрометрического анализа. Супернатант инжектировали в петлю хроматографа в объёме 10 мкл.

Концентрацию пирролилкарнозина в тканях органов и плазме крыс определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на приборе Finnigan Surveyor LC Pump Plus в сочетании с масс-спектрометрическим детектором «LCQ Fleet MS» (квадрупольная ионная ловушка). Для хроматографического разделения применяли аналитическую колонку Ultrasphere 5 ODS фирмы Nichrom Ltd., Великобритания (250 × 4,6 мм; 5 мкм). Подвижная фаза состояла из двух растворов: 10 мМ ацетат аммония, подкисленный ледяной уксусной кислотой до pH 3,7 (раствор А) и ацетонитрил — 10 мМ ацетат аммония (90:10) (раствор Б), взятых в соотношении 90 %А: 10 %Б, работа проводилась в изократическом режиме элюирования. Скорость потока подвижной фазы 0,7 мл/мин. Объём пробы — 10 мкл. Температура разделения 35°. Продолжительность хроматографирования — 10 минут (рис. 2).

Время удерживания пирролилкарнозина — 8,22±0,05 мин. Время удерживания внутреннего стандарта (L-аланил-карнозина, Ltd Hamari Chemicals) — 5,80±0,05 мин. Детектирование: масс-

спектрометрическое, по дочерним ионам с m/z 156,02; 231,10; 258,98; образующимся в результате распада молекулярного иона пирролилкарнозина с m/z 277,29 при нормализованной энергии соударений 35 eV (масс-спектр второго порядка для пирролилкарнозина представлен на рис. 3). Внутренний стандарт (L-аланил-карнозин) детектировали по суммарному ионному току дочерних ионов в диапазоне m/z 75 — 300, образующимся в результате распада молекулярного иона L-аланил-карнозина с m/z 298,3. Масс-спектрометр работал в режиме регистрации ионов, положительно заряженных электроспреем (ESI), создаваемым напряжением в 5 кВ. Скорость потока газа-небулайзера (азота) — 5 л/мин, давление на распылителе — 100 psi. Температура интерфейса капилляра составляла 350 °С, температура нагревателя — 300 °С. Амплитуда возбуждения на концевых электродах ловушки 0,1 В. В качестве демпфирующего газа в ионной ловушке использовался гелий. Данные обрабатывались с помощью Xcalibur 2.1 w/Foundation 1.0.1.

Для количественного определения концентрации пирролилкарнозина применяли метод внутреннего стандарта. При градуировке измеряли отношение площадей хроматографических пиков целевого вещества и внутреннего стандарта в зависимости от concentra-

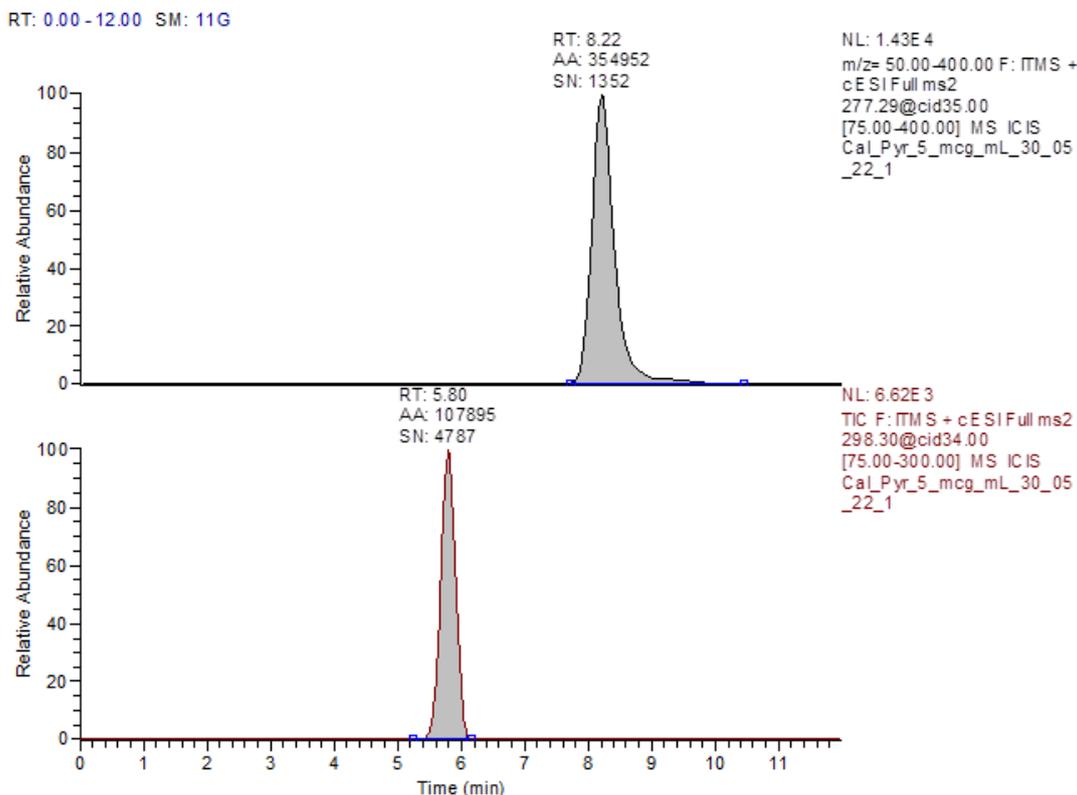
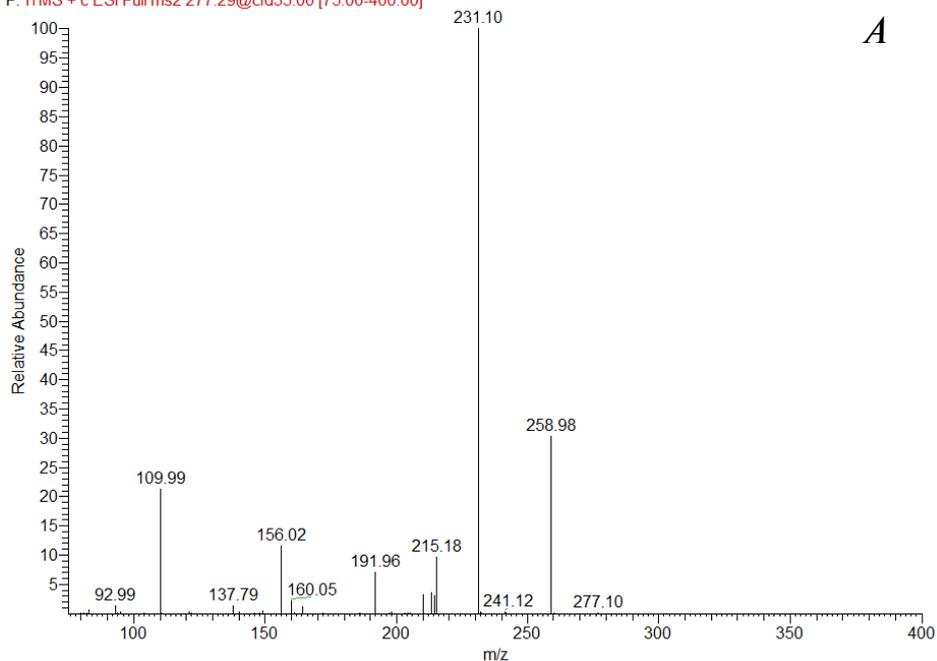


Рис. 2. Демонстрационная хроматограмма стандартного образца пирролилкарнозина с концентрацией 5 мкг/мл

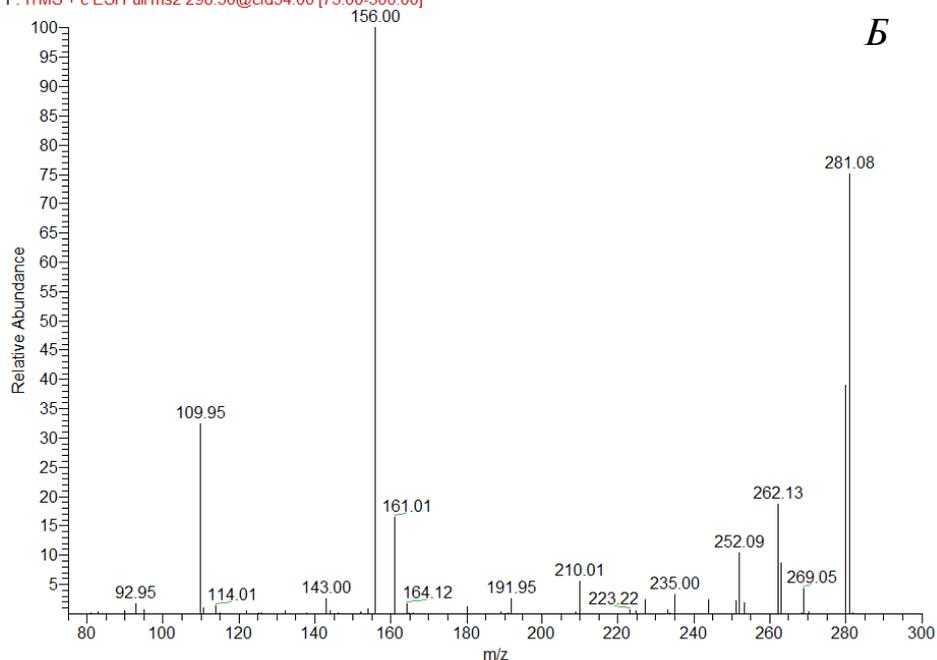
Fig. 2. Demonstrative chromatogram of a standard sample of pyrrolylcarnosine with concentration of 5 µg/ml

test_1_220208235129 #1263-1307 RT: 8.04-8.29 AV: 6 NL: 1.24E3
 F: ITMS + c ESI Full ms2 277.29@cid35.00 [75.00-400.00]



A

test_1_220208235129 #824-853 RT: 5.27-5.42 AV: 4 NL: 7.37E2
 F: ITMS + c ESI Full ms2 298.30@cid34.00 [75.00-300.00]



B

Рис. 3. Масс-спектры второго порядка для пирролилкарнозина (*A*) и аланилкарнозина (*B*)

Fig. 3. MS² mass-spectra for pyrrolylcarnosine (*A*) and alanyl-carnosine (*B*)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры соединения пирролилкарнозин в плазме крови крыс при внутривенном введении в дозе 200 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of pyrrolylcarnosine in the rat plasma after administration in dose 200 mg/kg, i.v.

Параметры	C ₀ (мкг/мл)	C _{max} (мкг/мл)	AUC (мкг/мл·ч)	K _{el} (ч ⁻¹)	T _{1/2} (ч)	MRT (ч)	Cl (мл/(ч·кг))	Vss (мл/кг)
Значения	567,4	377,3	493,74	1,23	0,562	0,988	437,35	352,7

ции пирролилкарнозина. Для обчёта использовалась линейная регрессия, на основе метода наименьших квадратов. Градуировочная зависимость была линейной в диапазоне концентраций от 0,5 мкг/мл до 10 000 мкг/мл. Концентрацию пирролилкарнозина определяли по формуле:

$$C = 0,7481 \times S,$$

где C — концентрация пирролилкарнозина, выраженная в нг/мл; S — площадь хроматографического пика пирролилкарнозина, нормированная на площадь внутреннего стандарта. Относительная ошибка методики определения пирролилкарнозина не превышала 10 %.

Расчёты основных фармакокинетических параметров производили немодельным методом с помощью валидированной фармакокинетической программы Phoenix WinNonlin 8.3 (США), статистическую обработку осуществляли в программе Excel.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В результате проведённого исследования были получены фармакокинетические кривые концентрации пирролилкарнозина в плазме крови, сердце, печени и почках экспериментальных животных через 15, 30, 60, 120 и 240 минут после его внутривенного введения в дозе 200 мг/кг.

Максимальная концентрация пирролилкарнозина в плазме крови наблюдается на пятнадцатой минуте после введения (377,3 мкг/мл). Затем происходит немонокотонное снижение концентрации с биэкспо-

нениальным характером, что указывает на наличие быстрой первой фазы элиминации, которая сменяется более медленной фазой выведения. За два часа после введения концентрация пирролилкарнозина в крови крыс плавно снижается до концентрации 111,3 мкг/мл, т. е. чуть более чем в три раза. Это характеризует пирролилкарнозин как вещество, достаточно долго циркулирующее в плазме крови. В пользу этого также свидетельствуют основные рассчитанные фармакокинетические характеристики пирролилкарнозина представленные в табл. 1, в частности на это указывают высокие значения периода полуэлиминации (T_{1/2el} = 0,56 часа) и среднего времени удерживания (MRT = 0,989 часа). Медленное снижение концентрации пирролилкарнозина в крови предопределяет большую величину площади под фармакокинетической кривой (AUC = 493,74 мкг × ч/мл). Величина кажущегося объёма распределения (Vss) равна 390 мл/кг, что сопоставимо с объёмом экстрацеллюлярной жидкости в организме крысы [14]. Это свидетельствует о низкой способности пирролилкарнозина накапливаться в тканях. С этим же, по-видимому, связано невысокое значение показателя системного клиренса (Cl = 400 мл/час × кг), несмотря на выраженность процессов элиминации соединения.

В сердце целевое соединение обнаруживается в максимальной концентрации (52,16 мкг/г) через 15 минут после введения, а затем быстро, более чем четырёхкратно, снижается к 30 минутам, определяясь до 4 часов (табл. 2). Фармакокинетический профиль (см. рис. 4) пирролилкарнозина в ткани сердца близок

Таблица 2

Фармакокинетические параметры распределения пирролилкарнозина в органах и тканях после его болюсного внутривенного введения в дозе 200 мг/кг

Table 2

Pharmacokinetic parameters of the pyrrolylcarnosine tissue distribution after its bolus intravenous administration at a dose of 200 mg/kg

Биоматериалы	ФК параметры и размерность						
	T _{max} (ч)	AUC _{0-t} (ч·мкг/мл/гр)	AUC _{0-∞} (ч·мкг/мл/гр)	MRT (ч)	T _{1/2el} (ч)	f _{t от 0-t}	f _{t от 0-∞}
Плазма крови	0,25	493,74	495,87	0,989	0,56	—	—
Сердце	0,25	38,54	48,89	2,47	1,73	0,09	0,11
Почки	0,25	3180,54	5103,96	2,02	1,32	7,52	11,99
Печень	0,5	1214,5	2051,05	2,18	1,42	2,87	4,82
Мозг	—	—	—	—	—	—	—

f_{t от 0-t} или от 0-∞ — тканевая доступность, рассчитывается по формуле: f_t = AUC_t / AUC_p, где AUC_t — AUC в ткани; AUC_p — AUC в плазме крови — см.

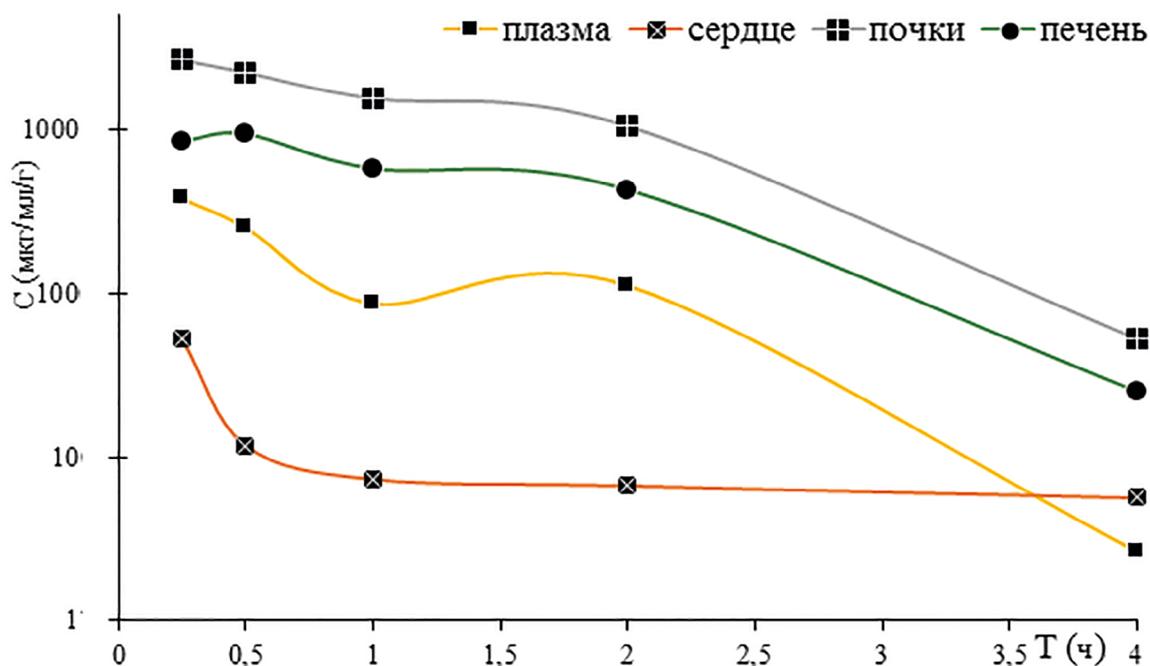


Рис. 4. Усреднённые фармакокинетические графики элиминации пирролилкарнозина из различных органов (полулогарифмические кривые) ($n = 6$)

Fig. 4. Averaged pharmacokinetic curves for the elimination of pyrrolylcarnosine from various organs (semilogarithmic curves) ($n = 6$)

к таковому для плазмы крови. Тканевая доступность пирролилкарнозина для сердечной мышцы не высока и составляет приблизительно около 9 % от его содержания в кровотоке (табл. 2).

Тканевая доступность пирролилкарнозина для органов элиминации, напротив, очень высока и составляет 2,87 для печени и 7,52 для почек (см. табл. 2), что свидетельствует о тропности в отношении почечного пути выведения из организма. Снижение количества вещества в печени и почках происходит аналогично таковому в плазме крови (рис. 4).

Следует отметить, что в перфузированном головном мозге пирролилкарнозин не обнаруживался, что свидетельствует о его неспособности преодолевать гематоэнцефалический барьер у здоровых животных.

Заключение / Conclusion

Разработана методика хроматомасс-спектрометрического количественного определения нового пиррольного производного дипептида карнозина — пирролилкарнозина. В результате проведённых исследований нами показано, что распределение пирролилкарнозина по органам носит неоднородный характер. Наибольшую тропность пирролилкарнозин проявляет в отношении органов элиминации. Из органов элиминации наибольшая тканевая доступность продемонстрирована для тканей почек. Максимальное абсолютное содержание пирролилкарнозина отмечается в почках, наименьшее в ткани сердечной мышцы. В ткани перфузированного мозга пирролилкарнозин не обнаруживается, что свидетельствует об отсутствии проникновения данного вещества через интактный гематоэнцефалический барьер.

ролилкарнозина по органам носит неоднородный характер. Наибольшую тропность пирролилкарнозин проявляет в отношении органов элиминации. Из органов элиминации наибольшая тканевая доступность продемонстрирована для тканей почек. Максимальное абсолютное содержание пирролилкарнозина отмечается в почках, наименьшее в ткани сердечной мышцы. В ткани перфузированного мозга пирролилкарнозин не обнаруживается, что свидетельствует об отсутствии проникновения данного вещества через интактный гематоэнцефалический барьер.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Абаимов Денис Александрович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: abaidenis@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

SPIN-код: 7548-0933

к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической и лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация

Denis A. Abaimov

Corresponding author

e-mail: abaidenis@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

SPIN code: 7548-0933

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Hemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics with clinical and laboratory diagnostics, Res Ctr Neurol (RCN), Moscow, Russian Federation

Хуторова Анастасия Викторовна

e-mail: hutotova.anastasiya@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6682-0287>

лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной и трансляционной нейрхимии ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация; аспирант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Anastasiya V. Hutotova

e-mail: hutotova.anastasiya@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6682-0287>

laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Experimental and Translational Neurochemistry Res Ctr Neurol (RCN), Moscow, Russian Federation; postgraduate student of the Department of Pharmacology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation

Сариев Абрек Куангалиевич

e-mail: danisarov@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1603-067X>

SPIN-код: 3945-1271

д. м. н., профессор, в. н. с. лаборатория фармакокинетики и метаболомного анализа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Abrek K. Sariev

e-mail: danisarov@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1603-067X>

SPIN code: 3945-1271

Dr. Sci (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Pharmacokinetics and Metabolomic Analysis FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Куликова Ольга Игоревна

e-mail: posibilidad@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1129-6033>

SPIN-код: 3421-5893

к. б. н., н. с. лаборатории экспериментальной и трансляционной нейрхимии ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация

Olga I. Kulikova

e-mail: posibilidad@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1129-6033>

SPIN code: 3421-5893

PhD, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Laboratory of Experimental and Translational Neurochemistry Res Ctr Neurol (RCN), Moscow, Russian Federation

Белоусова Маргарита Алексеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1144-6804>

SPIN-код: 8483-4288

к. м. н., н. с. кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Margarita A. Belousova

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1144-6804>

SPIN code: 8483-4288

PhD, Cand. Sci. (Med), Researcher of the Department of Pharmacology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation

Стволинский Сергей Львович

e-mail: slstvolinsky@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4690-2440>
SPIN-код: 9615-5446

д. б. н., в. н. с. лаборатории экспериментальной и трансляционной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация

Мигулин Василий Андреевич

e-mail: vmiguli@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-6939>
к. х. н., н. с. лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, Москва, Российская Федерация

Федорова Татьяна Николаевна

e-mail: tnf51@bk.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0483-1640>
SPIN-код: 4658-2381

д. б. н., г. н. с., заведующая лабораторией экспериментальной и трансляционной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация

Sergey L. Stvolinsky

e-mail: slstvolinsky@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4690-2440>
SPIN code: 9615-5446

Dr. Sci (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Experimental and Translational Neurochemistry Res Ctr Neurol (RCN), Moscow, Russian Federation

Vasily A. Migulin

e-mail: vmiguli@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-6939>
PhD, Cand. Chemical Sci., Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds ZIOC RAS, Moscow, Russian Federation

Tatiana N. Fedorova.

e-mail: tnf51@bk.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0483-1640>
SPIN code: 4658-2381

Dr. Sci (Biology), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Experimental and Translational Neurochemistry Res Ctr Neurol (RCN), Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Berezhnoy DS, Stvolinsky SL, Lopachev AV, et al. Carnosine as an effective neuroprotector in brain pathology and potential neuromodulator in normal conditions. *Amino Acids*. 2019 Jan;51(1):139–150. DOI: 10.1007/s00726-018-2667-7.
- Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013 Oct;93(4):1803–45. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012.
- Bhardwaj V, Gumber D, Abbot V, Dhiman S, Sharma P. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *Rsc Advances*. 2015;5(20):15233–15266. DOI:10.1039/C4RA15710A
- Каратеев А. Е. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. *Современная ревматология*. 2014;(2):72–78. [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):72–78. (In Russ).]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-83-89.
- Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(4):34–39. [Matveev AV, Krashenninnikov AE, Egorova EA. Modern view on the efficacy and safety of ketorolac. *RMJ. Medical Review*. 2018;(4):34–39. (In Russ).].
- Солгалова А.С., Солдагов В.О., Першина М.А., Покровская Т.Г. Пирацетам и бетагистин: возможные механизмы эндотелиопротекции. *Человек и его здоровье*. 2018;(2):61–69. [Solgalova AS, Soldatov VO, Pershina MA, Pokrovskaya TG. Piracetam and betahistine: possible mechanisms of endothelioprotection. *Humans and their health*. 2018;(2):61–69. (In Russ).]. DOI: 10.21626/vestnik/2018-2/10.
- Hanuman Reddy V, Mallikarjuna Reddy G, Thirupalu Reddy M, Rami Reddy YV. Microwave-assisted facile synthesis of trisubstituted pyrrole derivatives. *Research on Chemical Intermediates*. 2015;41:9805–9815. DOI: 10.1007/s11164-015-1966-9.
- Tzankova D, Vladimirova S, Peikova L, Georgieva M. Synthesis of pyrrole and substituted pyrroles. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*. 2018;53(3):451–464. DOI: 10.2478/acph-2020-0026.

- Патент 2 777 391 C1 Российская Федерация, МПК C07D403/12 A61K31/4178 A61P39/06 A61P25/00. Средство, обладающее антиоксидантной и нейропротекторной активностью. Заявитель и патентообладатель ФГБНУ НЦН. – № 2021133431; заявл. 17.11.2021; опубл. 03.08.2022; Бюл.№23. [Fedorova TN, Stvolinsky SL, Migulin VA, et al, inventors; SUBSTANCE WITH ANTIOXIDANT AND NEUROPROTECTOR ACTIVITY. Russia patent RU 2777391 C1., 2022. (In Russ).]. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2777391C1>
- Pegova A, Abe H, Boldyrev A. Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2000 Dec;127(4):443–6. DOI: 10.1016/s0305-0491(00)00279-0.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Under the general editorship of corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor RU Khabriev. 2nd ed., reprint. and additional. Moscow: JSC "Publishing House "Medicine", 2005. (In Russ).].
- Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2002 (ООО Момент) 185 с. [Miroshnichenko II. Osnovy farmakokinetiki. GEOTAR-Media, 2002. (In Russ).].
- Фармакокинетика / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко; Под ред. Г.И. Должич. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. 381 с. [Farmakokinetika. Karkishchenko NN, Khoronko VV, Sergeeva SA, Karkishchenko VN. / Ed by Dolzhich GI. Rostov-on-Don: Phoenix; 2001. (In Russ).].
- Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Смирнова Л.А., и др. Фармакокинетические свойства нового производного ГАМК цитрокарда: распределение и тканевая биодоступность. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2012;(2):26–29. [Tyurenkov IN, Perfilova VN, Smirnova LA, et al. Pharmacokinetic properties of a new GABA citrocard derivative: distribution and tissue bioavailability. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2012;(2):26-29. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-38-40.