

Фармакокинетика димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 у крыс. Часть 2. Кинетика распределения в органах и тканях

Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Бочков П. О., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Поварнина П. Ю., Жердев В. П.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Для внедрения соединения ГК-2 в клиническую практику необходимо провести доклиническое изучение его фармакокинетики, в частности, распределение исследуемого лекарственного средства (ЛС) в органах и тканях. **Цель** — изучение тканевой доступности нового оригинального соединения ГК-2 у крыс после его внутрибрюшинного введения. **Методы.** Количественное определение ГК-2 в плазме крови и гомогенатах органов/тканей крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. **Результаты.** На крысах изучено распределение ГК-2 в органах и тканях, имеющих различную степень васкуляризации. Установлено, что после однократного внутрибрюшинного введения ГК-2 в дозе 150 мг/кг исследуемое соединение регистрировалось в плазме крови на протяжении 2 ч, период полувыведения ($t_{1/2el}$) его составил 0,4 ч. В органах и тканях ГК-2 детектировался от 1,5 до 2 ч. Тканевая доступность ГК-2 в системе «печень — плазма крови» составила 18,68; «почки — плазма крови» — 1,26; «селезёнка — плазма крови» — 0,68; «скелетные мышцы — плазма крови» — 0,31. Для органа-мишени — головного мозга — тканевая доступность составила 0,24. В головном мозге время достижения максимальной концентрации ГК-2 (0,77 мкг/г) составляло 0,34 ч. Установлено, что ГК-2 медленнее выводится из головного мозга ($t_{1/2el}$ составил 0,75 ч), чем из других органов и тканей (от 0,31 ч для селезёнки и до 0,47 ч для почек).

Ключевые слова: фактор роста нервов; димерный дипептидный миметик ГК-2; доклиническая фармакокинетика; высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

Для цитирования:

Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Бочков П. О., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Поварнина П. Ю., Жердев В. П. Фармакокинетика димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 у крыс. Часть 2. Кинетика распределения в органах и тканях. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):41–47. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-41-47>

Поступила: 02.10.2023. **В доработанном виде:** 09.11.2023. **Принята к печати:** 19.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Pharmacokinetics of dimeric dipeptide mimetic of nerve growth factor GK-2 in rats.

Part 2. Kinetics of distribution in organs and tissues

Gennadiy B. Kolyvanov, Alexander A. Litvin, Oxana Yu. Kravtsova, Oxana G. Gribakina,

Pavel O. Bochkov, Polina Yu. Povarnina, Vladimir P. Zherdev

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. To introduce the GK-2 compound into clinical practice, it is necessary to conduct a preclinical study of its pharmacokinetics, in particular, the distribution of the studied drug in organs and tissues. **The aim** is to study the tissue availability of a new original compound GK-2 in rats after its intraperitoneal administration. **Methods.** Quantitative determination of GK-2 in blood plasma and organ/tissue homogenates of rats was carried out by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. **Results.** The distribution of GK-2 in organs and tissues with varying degrees of vascularization was studied in rats. It was found that after a single intraperitoneal injection of GK-2 at a dose of 150 mg/kg, the studied compound was recorded in blood plasma for 2 hours, its half-life ($t_{1/2el}$) was 0.4 hours. In organs and tissues, GK-2 was detected from 1.5 to 2 hours. The tissue availability of GK-2 in the liver — blood plasma system was 18.68; "kidneys — blood plasma" — 1.26; "spleen — blood plasma" — 0.68; "skeletal muscles — blood plasma" — 0.31. For the target organ, the brain, the tissue availability was 0.24. In the brain, the time to reach the maximum concentration of GK-2 (0.77 mcg/g) was 0.34 hours. It was found that GK-2 is excreted more slowly from the brain ($t_{1/2el}$ was 0.75 h) than from other organs and tissues (from 0.31 h for the spleen and up to 0.47 h for the kidneys).

Keywords: nerve growth factor; dimeric dipeptide mimetic GK-2; preclinical pharmacokinetics; high-performance liquid chromatography-mass spectrometry

For citations:

Kolyvanov GB, Litvin AA, Bochkov PO, Kravtsova OYu, Gribakina OG, Povarnina PYu, Zherdev VP. Pharmacokinetics of dimeric dipeptide mimetic of nerve growth factor GK-2 in rats. Part 2. Kinetics of distribution in organs and tissues. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):41–47. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-41-47>

Received: 02.10.202. **Revision received:** 09.11.2023. **Accepted:** 19.11.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Острые нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной смертности и инвалидизации. В РФ инсульт ежегодно развивается более чем у 450 тыс. человек, летальный исход в остром периоде заболевания составляет до 35 % случаев [1].

Новым перспективным направлением лечения острых нарушений мозгового кровообращения явля-

ется разработка лекарственных средств (ЛС) на основе эндогенных белков — нейротрофинов, вовлечённых как в нейропротекцию, так и в нейрорегенерацию, что может обеспечить их эффективность даже при отставленном начале введения [2]. Наиболее хорошо изученный белок этого семейства — фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF). Однако полноразмерные нейротрофины подвергаются быстрой деградации в биологических жидкостях (период полужизни 2–3 мин)

и слабо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому во всём мире разрабатываются низкомолекулярные миметики нейротрофинов с оптимальными фармакокинетическими характеристиками [3].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (реорганизован в 2023 году в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») под руководством академика РАН *Середина С.Б.* и член-корреспондента РАН *Гудашевой Т.А.* на основе гипотезы о ключевой роли наиболее экспонированных чаще всего центральных дипептидных фрагментов β -изгибов петлеобразных структур нейротрофинов создан димерный дипептидный миметик четвёртой петли NGF гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизин) с рабочим шифром ГК-2 [4]. Дипептид ГК-2 проявлял нейропротекторную активность на ряде клеточных моделей в интервале концентраций 10^{-5} – 10^{-9} М [5, 6]. Нейропротекторной активностью ГК-2 обладал также и в экспериментах *in vivo* при системном введении [7–10]. Так, в условиях окклюзии средней мозговой артерии у крыс ГК-2 снижал объём повреждения мозга с эффективностью до 60 % и улучшал функциональное состояние, в том числе при отставленном на 24 ч начале введения [11].

Для дальнейшего продвижения соединения ГК-2 в клиническую практику необходимо провести доклиническое изучение его фармакокинетики, в частности распределение исследуемого ЛС в органах и тканях [12]. Поэтому целью данного исследования стало изучение тканевой доступности (f_t) нового оригинального соединения ГК-2 у крыс после его внутрибрюшинного (в/б) введения.

Материалы и методы / Materials and methods

Для проведения фармакокинетических исследований использовали фармацевтическую субстанцию ГК-2 (серия—СН-13-88) (рис. 1), синтезированную в отделе химии лекарственных средств, в лаборатории пептидных биорегуляторов «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» как описано [13].

Тестируемое вещество вводили в/б белым беспородным крысам-самцам в возрасте 10 недель мас-

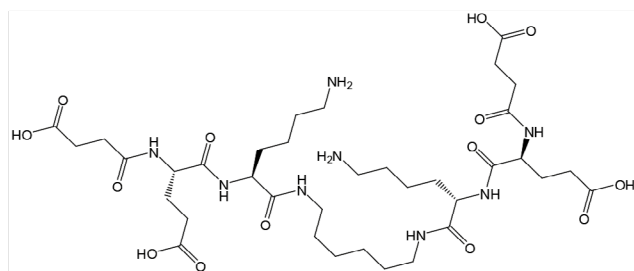


Рис. 1. Структурная формула соединения ГК-2
Fig. 1. Structural formula of the compound GK-2

сой 180–220 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская обл.). Животных содержали в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», межгосударственными стандартами серии «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014 (Приложение А к Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123)). Проведение экспериментов было одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (реорганизован в 2023 году в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»).

Для количественного определения ГК-2 в различных органах/тканях и в первую очередь органе-мишени — головном мозге, вещество вводили в/б в виде водного раствора в дозе 150 мг/кг. Содержание ГК-2 определяли в плазме крови, печени, селезёнке, скелетной мышце, почках и головном мозге до введения ЛС (контроль) и через 5, 10, 20 и 30 мин и 1,0; 1,5; 2,0 ч после введения. На каждую дискретную точку использовали по 5 животных.

Образцы тканей и органов получали после декапитации животных. Отбор образцов крови производили в пробирки, предварительно обработанные 5 % водным раствором калиевой соли ЭДТА. Органы промывали дистиллированной водой, просушивали фильтровальной бумагой и замораживали без добавления консервантов. Для подготовки образцов к анализу использовали метод преципитации белков крови с последующим отделением органической фазы от водной. Определение ГК-2 в плазме крови и гомогенатах органов и тканей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Нижний предел количественного определения составил 5 нг/мл гомогената органа/ткани [14].

Основные фармакокинетические характеристики ГК-2 рассчитаны модельно-независимым методом [15]:

AUC_{0-t} [мкг/мл · ч] — площадь под фармакокинетической кривой (площадь под кривой концентрация препарата — время) рассчитывается от момента введения до последнего временного интервала отбора проб; $AUC_{0-\infty}$ рассчитывается от момента введения до бесконечности;

C_{max} [мкг/мл] — максимальная концентрация исследуемого ЛС в плазме крови/ткани после в/б введения;

$T_{\max}$ (ч) — время достижения максимальной концентрации ЛС в ткани после в/б введения;

MRT (ч) — среднее время удерживания ЛС в организме;

k_{el} (ч⁻¹) — константа скорости элиминации, параметр, характеризующий скорость выведения ЛС из организма;

$t_{1/2el}$ (ч) — период, за который выводится половина введённой дозы ЛС;

Cl/F (л/ч/кг) — плазменный клиренс после в/б введения;

V_d/F (л/кг) — кажущийся объём распределения после в/б введения.

f_t — тканевая доступность — величина, характеризующая интенсивность распределения вещества в органах и тканях, рассчитывается по формуле:

$$f_t = AUC_{T0-t} / AUC_{p0-t}, \text{ или } AUC_{T0-\infty} / AUC_{p0-\infty},$$

где AUC_{T0-t} , $AUC_{T0-\infty}$ — AUC в ткани, AUC_{p0-t} , $AUC_{p0-\infty}$ — AUC в плазме крови [12].

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Усреднённые фармакокинетические кривые ГК-2 в плазме крови крыс после в/б введения в дозе 150 мг/кг представлены на рис. 2, соответствующие фармакокинетические параметры в табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ГК-2 в плазме крови крыс после однократного в/б введения в дозе 150 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of GK-2 in rat blood plasma after a single intravenous administration at a dose of 150 mg/kg

Параметры	Единицы измерения	Значение
$C_{\max}$	МКГ/МЛ	8,27
$T_{\max}$	ч	0,08
AUC_{0-t}	МКГ/МЛ×Ч	3,51
$AUC_{0-\infty}$	МКГ/МЛ×Ч	3,63
k_{el}	ч ⁻¹	1,793
$t_{1/2el}$	ч	0,39
MRT	ч	0,54
V_d/F	Л/КГ	24,05
Cl/F	Л/Ч/КГ	42,74

Установлено, что после в/б введения ГК-2 крысам в дозе 150 мг/кг исследуемое вещество определялось в плазме крови на протяжении 2 ч. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови регистрировалась через 0,08 ч ($T_{\max}$) после введения ГК-2, а её величина составила 8,27 мкг/мл. Снижение концентраций ГК-2 в плазме крови носило моноэкспоненциальный характер. Период полувыведения ЛС ($t_{1/2el}$) составил 0,39 ч, величина MRT равнялась 0,54 ч, что позволяет отнести ГК-2 к «короткоживущим» ЛС.

Величина кажущегося объёма распределения (V_d/F) ГК-2 составила 24,05 л/кг. Данный параметр обычно не эквивалентен анатомическому объёму, а отражает распределение исследуемого вещества и степень его связывания в организме. Так, если ЛС связывается преимущественно белками крови, кажущийся объём распределения будет меньше, чем реальный. С другой стороны, преимущественное связывание ЛС во внесосудистом пространстве приводит к превышению значения V_d/F над реальным объёмом [16]. В нашем случае, расчёт величины V_d/F дал высокие значения, указывающие, что ГК-2 распределяется во внесосудистом пространстве (плазма крови, ткани) животных.

Важным этапом при проведении фармакокинетических исследований является изучение тканевой доступности новых ЛС. Основным результатом процессов распределения является транспорт ЛС в зону действия, где оно взаимодействует со структурами, определяющими эффект препарата. На основании определения величины тканевой доступности возможна количественная оценка интенсивности проникновения действующего вещества в периферические ткани [12].

Усреднённые фармакокинетические профили ГК-2 в органах/тканях крыс после однократного в/б введения в дозе 150 мг/кг представлены на рис. 2, соответствующие фармакокинетические параметры — в табл. 2.

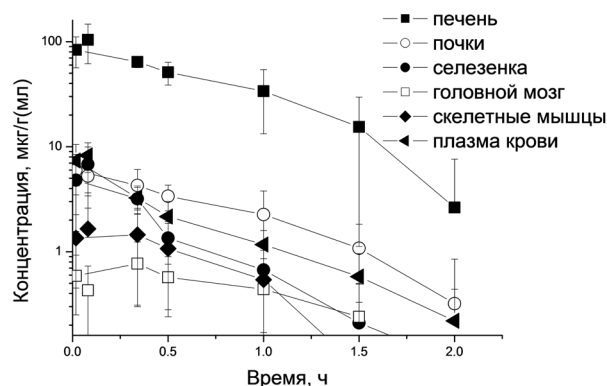


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые ГК-2 в тканях органов и плазме крови крыс после его однократного в/б введения в дозе 150 мг/кг (среднее ± SD, n = 5)

Fig. 2. Averaged pharmacokinetic curves of GK-2 in organ tissues and blood plasma of rats after its single intravenous administration at a dose of 150 mg / kg (mean ± SD, n = 5)

Установлено, что ГК-2 регистрировался во всех изученных органах/тканях в течение 1,5–2,0 ч, при этом в распределении ЛС прослеживалась значительная гетерогенность. Время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) ГК-2 в исследуемых органах и тканях колебалось от 0,08 ч в печени, селезёнке и скелетных мышцах, 0,17 ч — в почках и до 0,34 ч — в головном мозге. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) ГК-2 возрастала в ряду головной мозг — скелетные

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ГК-2 в различных органах/тканях крыс после его однократного в/б введения в дозе 150 мг/кг

Table 2

Pharmacokinetic parameters of GK-2 in different organs/tissues of rats after its single intravenous administration at a dose of 150 mg/kg

Параметры	Органы и ткани				
	Печень	Почки	Селезёнка	Головной мозг	Скелетные мышцы
$C_{\max}$ (мкг/г)	104,24	5,96	6,79	0,77	1,65
$T_{\max}$ (ч)	0,08	0,17	0,08	0,34	0,08
AUC_{0-t} (мкг/г×ч)	72,464	4,793	2,637	0,708	1,198
k_{el} (ч ⁻¹)	1,698	1,473	2,213	0,928	2,007
$AUC_{0-\infty}$ (мкг/г×ч)	74,019	5,010	2,677	0,967	1,238
$t_{1/2el}$ (ч)	0,41	0,47	0,31	0,75	0,35
MRT (ч)	0,65	0,73	0,44	1,17	0,68
f_T	18,68	1,26	0,68	0,24	0,31

мышцы — почки — селезёнка — печень (0,77; 1,65; 5,96; 6,79; 104,24 мкг/г, соответственно). Снижение концентраций ЛС носило моноэкспоненциальный характер.

Анализ величин f_T ГК-2 показал, что исследуемое соединение наиболее интенсивно распределялось в хорошо васкуляризованных органах (печень, почки, селезёнка) и в значительно меньшей степени — в умеренно и слабо васкуляризованных органах (головной мозг, скелетные мышцы) (рис. 3). Тканевая доступность ГК-2 в системе «печень — плазма

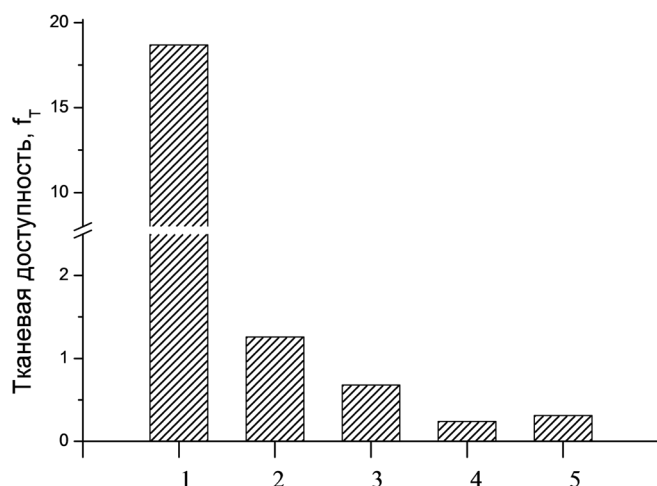


Рис. 3. Тканевая доступность ГК-2 в органах/тканях крыс после однократного в/б введения в дозе 150 мг/кг: 1 — печень, 2 — почки, 3 — селезёнка, 4 — головной мозг, 5 — скелетные мышцы

Fig. 3. Tissue availability of GK-2 in rat organs / tissues after a single IV injection at a dose of 150 mg/kg: 1 — liver, 2 — kidneys, 3 — spleen, 4 — brain, 5 — skeletal muscles

крови» составила 18,68; «почки — плазма крови» — 1,26. Следует отметить, что f_T ГК-2 в таком органе, как селезёнка была в 27,5 раза ниже по сравнению с органом, обеспечивающим элиминацию, — печенью. Для системы «селезёнка — плазма крови» этот показатель составил 0,68. Для скелетных мышц — 0,31. Для органа-мишени (головного мозга) — 0,24. Согласно результатам ранее проведённых фармакокинетических исследований коротких пептидных соединений величина f_T ГК-2 в мозге была самой высокой. Так, в частности, f_T димерного дипептида ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)) составила 0,05 (доза 150 мг/кг, внутривенное введение). Более того, значение f_T активного метаболита линейного замещённого дипептида ГЗК-111 (этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина) цикло-L-пролилглицина — 0,003 (доза 20 мг/кг, внутрижелудочное введение) [17, 18].

Установлено, что ГК-2 выводится из органа-мишени медленнее ($t_{1/2el}$ для головного мозга составил 0,75 ч), чем из других органов и тканей (от 0,31 ч для селезёнки и до 0,47 ч для почек). Аналогичную зависимость наблюдали и для среднего времени удерживания.

Заключение / Conclusion

1. После однократного внутрибрюшинного введения ГК-2 в дозе 150 мг/кг в органах и тканях крыс определялся на протяжении 1,5–2 ч. Период полувыведения ГК-2 составил 0,31–0,75 ч.

2. Дипептид ГК-2 проникал через гематоэнцефалический барьер, определялся в головном мозге на протяжении 1,5 ч. Тканевая доступность в органе-мишени составила 0,24.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Колыванов Геннадий Борисович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
 SPIN-код: 2538-8639

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
 биомедицинских и фармацевтических
 технологий», Москва, Российская Федерация

Литвин Александр Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
 SPIN-код: 6193-5770

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
 биомедицинских и фармацевтических
 технологий», Москва, Российская Федерация

Кравцова Оксана Юрьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
 SPIN-код: 1733-2330

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
 биомедицинских и фармацевтических
 технологий», Москва, Российская Федерация

Грибакина Оксана Геннадьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
 SPIN-код: 6266-8161

к. б. н., н. с. лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
 биомедицинских и фармацевтических
 технологий», Москва, Российская Федерация

Бочков Павел Олегович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>
 SPIN-код: 5576-8174

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
 биомедицинских и фармацевтических
 технологий», Москва, Российская Федерация

Vadim Yu. Balabanyan

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
 SPIN code: 2538-8639

Dr. Sci. in Biology, leading researcher of the labora-
 tory of pharmacokinetics Federal Research Center
 for Innovator and Emerging Biomedical and Phar-
 maceutical Technologies, Moscow, Russian Federa-
 tion

Alexander A. Litvin

Corresponding author

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
 SPIN code: 6193-5770

Dr. Sci. in Biology, Leading researcher of the
 laboratory of pharmacokinetics Federal Research
 Center for Innovator and Emerging Biomedical and
 Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian
 Federation

Oxana Yu. Kravtsova

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
 SPIN code: 1733-2330

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior research scien-
 tist of the laboratory of pharmacokinetics Federal
 Research Center for Innovator and Emerging Bio-
 medical and Pharmaceutical Technologies,
 Moscow, Russian Federation

Oxana G. Gribakina

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
 SPIN code: 6266-8161

PhD, Cand. Sci. (Biology), research scientist of the
 laboratory of pharmacokinetics Federal Research
 Center for Innovator and Emerging Biomedical and
 Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian
 Federation

Pavel O. Bochkov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>
 SPIN code: 5576-8174

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Officer
 of laboratory pharmacokinetics Federal Research
 Center for Innovator and Emerging Biomedical and
 Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian
 Federation

Поварнина Полина Юрьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
 SPIN-код: 5498-6724

к. б. н., с. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Жердев Владимир Павлович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
 SPIN-код: 2213-9592

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Polina Yu. Povarnina

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
 SPIN code: 5498-6724

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior researcher of the Laboratory of peptide bioregulators of the Department of Drug Chemistry, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Vladimir P. Zherdev

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
 SPIN code: 2213-9592

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Пирадов М.А. Инсульт : пошаговая инструкция / Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.
 Piradov MA. Insult : Poshagovaya instruktsiya. Piradov MA, Maximova MYu, Tanashyan MM. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. (In Russ.).
2. Sims SK, Wilken-Resman B, Smith CJ, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research. *Neural Plast.* 2022 Mar 2;2022:3889300. DOI: 10.1155/2022/3889300.
3. Skaper SD. Peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *Curr Pharm Des.* 2011;17(25):2704–2718. DOI: 10.2174/138161211797415995.
4. Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Патент РФ. 2011. № 2410392. Дипептидные миметики нейротрофинов ngf и bdnf. Доступно по: <http://allpatents.ru/patent/2410392.html> Ссылка активна на 15.09.2023
5. Seredenin SB, Gudashева TA. Patent RF. 2011. № 2410392. Dipeptidnye mimetiki nejrotrofinov ngf i bdnf. (In Russ.). Доступно по: <http://allpatents.ru/patent/2410392.html> Ссылка активна на 15.09.2023.
6. Gudashева TA, Povarnina PY, Tarasiuk AV, Seredenin SB. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med Res Rev.* 2021 Sep;41(5):2746–2774. DOI: 10.1002/med.21721.
7. Gudashева TA, Logvinov IO, Nikolaev SV, et al. Dipeptide mimetics of different NGF and BDNF loops activate PLC-γ1. *Dokl Biochem Biophys.* 2020 Sep;494(1):244–247. DOI: 10.1134/S1607672920050075.
8. Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Исследование in vitro нейропротективных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов ГК-2. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2010;150(11):537–540.
9. Antipova TA, Gudashева TA, Seredenin SB. In vitro study of neuroprotective properties of GK-2, a new original nerve growth factor mimetic. *Bull Exp Biol Med.* 2011;150(5):607–609. (In Russ.).
10. Середенин С.Б., Романова Г.А., Гудашева Т.А. и др. Нейропротективное и антиамнестическое действие дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2010;150(10):406–409. DOI: 10.1007/s10517-011-1161-y.
11. Seredenin SB, Romanova GA, Gudashева TA, et al. Neuroprotective and antiamnestic effect of nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 in experimental ischemic infarction of brain cortex. *Bull Exp Biol Med.* 2011 Feb;150(4):432–435. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-011-1161-y.
12. Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Воронцова О.Н., и др. Нейропротекторные эффекты димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 на модели двусторонней необратимой перевязки сонных артерий у крыс. *Экспер. и клин. фармакол.* 2012;75(9):15–20. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-15-20.
13. Povarnina PYu, Gudashева TA, Vorontsova ON, et al. Neuroprotective effects of a dipeptide mimetic on the GK-2 nerve growth factor in model of permanent common carotid artery occlusion in rats. *Exper Clin Pharmacol.* 2012;75(9):15–20. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-15-20.
14. Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., и др. Эффективность миметика фактора роста нервов ГК-2 для предупреждения постреанимационных изменений мозга. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2015;159(4):442–445. DOI: 10.1007/s10517-015-2989-3.
15. Zarzhetskiy YuV, Avruschenko MSh, Moroz VV, et al. Effectiveness of GK-2, a Nerve Growth Factor Mimetic, in Preventing Post-Resuscitation Changes in the Brain. *Bull Exp Biol Med.* 2015 Aug;159(4):453–455. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-015-2989-3.
16. Середенин С.Б., Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А. Экспериментальная оценка терапевтического окна нейропротективной активности препарата ГК-2, низкомолекулярного миметика фактора роста нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(7):49–53. DOI: 10.17116/jnevro20181187149.
17. Seredenin SB, Povarnina PYu, Gudashева TA. An experimental evaluation of the therapeutic window of the neuroprotective activity of a low-molecular nerve growth factor mimetic GK-2. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(7):49–53. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20181187149.
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. *Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики новых лекарственных средств* / Миронов А. Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2012. С. 865–880.
19. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. *Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij farmakokinetiki novykh lekarstvennykh sredstv.* Mironov AN (ed.). Moscow: Grif and K, 2012. P. 865–880. (In Russ.).
20. Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов. *Докл. акад. наук.* 2010;4(1):6549–6552. DOI: 10.1134/S160767291005011X.
21. Antipova TA, Gudashева TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Dokl Biochem Biophys.* 2010 Sep-Oct;434:262–265. (In Russ.). DOI: 10.1134/S160767291005011X.
22. Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Бlynская Е.В. и др. Количественное определение гексаметилендиаминдиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) в плазме крови с использованием ВЭЖХ-МС. *Вестн. Моск. Ун-та. Серия 2. Химия.* 2019;60(3):194–197.
23. Litvin AA, Kolyvanov GB, Blynskaya EV, et al. Quantification of hexamethylenediamine diamide bis-(N-monosuccinyl-L-glutamyl-L-lysine) in the blood plasma by HPLC-MS. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 2. Khimia.* 2019;60(3):194–197. (In Russ.).

15. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-ind системы параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов. *Хим.-фарм. журн.* 1991;10:16–19.

Agafonov AA, Piotrovskiy VK. The M-ind program of the system of pharmacokinetics parameters by the model-independent method of statistical moments. *Chem.-pharm. Journal.* 1991;10:16–19. (In Russ.).

16. Сергиенко В. И., Джеллиф Р., Бондарева И. Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение М.: Издательство РАМН, 2003. 302 с.

Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya Pharmacokinetika.* Moscow: Izdatelstvo RAMN, 2003. (In Russ.).

17. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., и др. Фармакокинетика дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019;1:37–43. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10038.

Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, et al. Pharmacokinetics of dipeptide mimetic BDNF GSB-106 in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2019;1:37–43. (In Russ.). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10038.

18. Подолько А.Л., Бочков П.О., Литвин А.А., и др. Кинетика распределения нового нейропротекторного средства ГЗК-111 и его активного метаболита цикло-L-пролилглицина в органах и тканях крыс. *Экспер. и клин. фармакол.* 2022;85(7):32–35. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-32-35.

Podol'ko AL, Bochkov PO, Litvin AA, et al. Distribution kinetics of new neuroprotector compound GZK-111 and its metabolite cyclo-L-prolylglycine in rat tissues and organs. *Exper Clin Pharmacol.* 2022;85(7):32–35. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-32-35.