

Изучение фармакокинетики [³H]-циклопролилглицина в крови крыс

Ковалёв Г.И.¹, Золотарёв Ю.А.², Дадаян А.К.², Шрам С.И.²,
Абдуллина А.А.¹, Васильева Е.В.¹, Колыванов Г.Б.¹, Жердев В.П.¹

¹ – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

² – ФГБНУ «Институт молекулярной генетики», Москва

Резюме. Изучена фармакокинетика меченого по третию метаболита ноопепта циклопролилглицина [³H]-ЦПГ после внутривенного болюсного введения в дозе 5,7 мкг (2 мКи). Мечение субстанции ЦПГ проводили с помощью реакции высокотемпературного твердофазного каталитического изотопного обмена. Обнаружено, что временной характер изменений концентрации [³H]-ЦПГ в крови крыс подчиняется двухкамерной модели. Расчёт фармакокинетических параметров показал, что α-фаза (фаза распределения) протекает очень быстро, а β-фаза элиминации [³H]-ЦПГ достаточно продолжительна. При этом величина $T_{1/2\alpha}$ составляет 1 мин, а $T_{1/2\beta}$ – 80 мин. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами по фармакокинетике ЦПГ как метаболита, образующегося из лекарственного препарата ноопепт. ЦПГ существенно отличается от других дипептидных соединений по величинам фармакокинетических параметров ($T_{1/2e}$, MRT и др.), что предполагает наличие у него большей продолжительности фармакологического действия.

Ключевые слова: циклопролилглицин (ЦПГ); фармакокинетика [³H]-ЦПГ; фармакокинетическое моделирование; фармакокинетические параметры; крысы; кровь

Для цитирования:

Ковалёв Г.И., Золотарёв Ю.А., Дадаян А.К., Шрам С.И., Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. Изучение фармакокинетики [³H]-циклопролилглицина в крови крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – №3. – С.48–56. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10024.

The Study of [³H]-Cyclopropylglycine Pharmacokinetics in Rat Blood

Kovalev G.I.¹, Zolotarev Yu.A.², Dadayan A.K.², Shram S.I.², Abdullina A.A.¹, Vasileva E.V.¹, Kolyvanov G.B.¹, Zherdev V.P.¹

¹ – FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

² – Institute of Molecular Genetics, RAS, Moscow

Resume. The objective of this study is to evaluate pharmacokinetic parameters of tritium-labeled cyclopropylglycine [³H] –CPG following intravenous bolus administration of 5.7 μg (2 mCi). [³H] –CPG was prepared by solid-state catalytic isotopic exchange with spillover-tritium. It was found that plasma concentration-time profile of [³H] –CPG is adequately fit by a two-compartment model. The pharmacokinetic parameter estimates revealed rapid α-phase (distribution phase) ($T_{1/2\alpha}$ 1 min) followed by a slower β-phase of elimination ($T_{1/2\beta}$ 80 min). These findings are consistent with previous results of pharmacokinetic study of CPG as a noopept metabolite. CPG is differ significantly from other therapeutic peptides in pharmacokinetic profile ($T_{1/2e}$, MRT, etc), which implies that CPG has a more prolonged duration of action.

Keywords: cyclopropylglycine (CPG); pharmacokinetics; [³H] –CPG; pharmacokinetic modeling; pharmacokinetic parameters; rats; blood

For citations:

Kovalev GI, Zolotarev YuA, Dadayan AK, Shram SI, Abdullina AA, Vasileva EV, Kolyvanov GB, Zherdev VP. The Study of [³H]-Cyclopropylglycine Pharmacokinetics in Rat Blood. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;3:48–56. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10024.

Введение

Циклопролилглицин (ЦПГ, цикло-(Про-Гли)) был сначала описан в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова в качестве одного из основных метаболитов препарата ноопепт [1].

Впоследствии ЦПГ был обнаружен в мозге крыс с помощью ВЭЖХ и ГЖХ, а также масс-спектрометрического анализа с ионизацией электронным ударом в качестве эндогенного соединения, средняя концентрация которого составила $2,8 \pm 0,3$ нмоль/г сырой

ткани [2]. Фармакологическое изучение позволило выявить у него антиамнестическую [3], анксиолитическую [4], антигипоксическую, нейропротекторную [5] активности, которые он проявляет в диапазоне доз от 0,05 до 1 мг/кг. Помимо этого, ЦПГ увеличивал содержание нейротрофина BDNF в культурах гиппокампальных мышечных клеток линии HT-22 и клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y как в норме, так и при моделировании повреждения с помощью глутамата и 6-гидроксидофамина [6].

Целью настоящего исследования стало изучение фармакокинетики пептида циклопролилглицин с использованием его радиоактивно меченного тритием производного [G- ^3H]-ЦПГ.

Материалы и методы

Получение радиоактивно меченного тритием пептида ЦПГ. Реакцию ВТКИО с газообразным тритием проводили при температуре 170 °С в твёрдой смеси, образованной ЦПГ, нанесённым на неорганический носитель, и высокодисперсным катализатором платиновой группы. ЦПГ в количестве 1,0 мг растворяли в 1 мл воды и смешивали с 20 мг неорганического носителя. Воду удаляли при уменьшенном давлении при 20 °С. Неорганический носитель с нанесённым препаратом смешивали с 10 мг гетерогенного катализатора платиновой группы. В ампулу объёмом 10 мл помещали полученную твёрдую смесь, вакуумировали, заполняли газообразным тритием до давления 250 торр и проводили реакцию ВТКИО при повышенной температуре. Ампулу охлаждали, вакуумировали, продували водородом. Пептид десорбировали 20 % водным этанолом. Для удаления лабильного трития меченый пептид ещё дважды растворяли в 20 % водном этаноле и упаривали досуха. Хроматографическую очистку проводили с помощью ВЭЖХ на колонке Кромасил в градиенте метанола в присутствии 0,1 % трифторуксусной кислоты (рис. 1). Пептид упаривали и растворяли в этаноле до радиоактивной концентрации 1 мКи/мл.

Реакцией ВТКИО с тритием были получены меченый тритием пептид [^3H]-ЦПГ с молярной радиоактивностью 54 Ки/ммоль в количестве 20 мКи и радиохимической чистотой более 98 %, с использованием уникальной установки по обмену водорода на тритий ОВТ-1 (Отдел химии физиологически активных веществ ИМГ РАН).

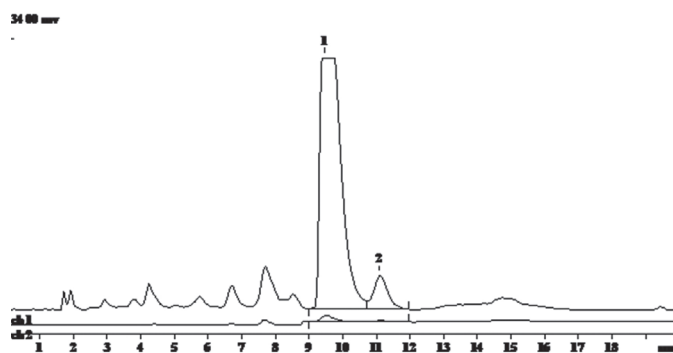


Рис. 1. Выделение меченого тритием пептида [^3H]-ЦПГ на колонке Кромасил С18 8 x 150 мм в градиенте концентрации метанола 0-10 % в присутствии 0,1 % ТФА. Скорость подачи: 2,5 мл/мин. УФ детекция 225 нм, 1,0 А(Ch 1); 254 нм, 1,0 А(Ch 2)

Животные и их содержание. В исследованиях использовали здоровых половозрелых крыс-самцов линии Вистар ($n = 3$), весом 340 ± 10 г. Содержание животных соответствовало действующим санитарным правилам по содержанию лабораторных животных. Исследование выполнялось согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7] и Правилам лабораторной практики в Российской Федерации [8]. Все процедуры в исследовании выполнялись согласно утверждённым Комиссией по гуманному обращению с животными протоколам.

Введение животным пептида ЦПГ и отбор крови. Введение пептида ЦПГ и отбор крови осуществляли через ярёмные вены. Перед введением пептида крыс анестезировали смесью кетамина (91 мг/кг) и ксилазина (9,1 мг/кг), после чего с вентральной стороны справа и слева препарировали две ярёмные вены и устанавливали внутривенные катетеры, слева – Flexicath G24 (Apexmed, Нидерланды), а в правую – Flexicath G22 (Apexmed, Нидерланды). В левую ярёмную вену вводили 80 мкл гепарина и затем в течение 10-15 с – раствор радиоактивно меченого пептида ЦПГ (2000 мКи, 5,7 мг/кг) в объеме 200 мкл. По истечении определенного времени (1; 2,5; 4; 6; 10; 20; 40; 60 и 90 мин) из правой ярёмной вены отбирали примерно по 0,4 мл венозной крови, которую помещали в пластиковые пробирки и быстро замораживали в жидком азоте.

Анализ содержания пептида [^3H]-ЦПГ в образцах крови. При приготовлении препаратов для ВЭЖХ анализа замороженные и взвешенные образцы крови в пластиковых пробирках подвергались лиофильной сушке в течение 2 суток. После чего, высушенные образцы прогревались для удаления пептидазной активности тканей. Для приготовления пептидного экстракта проводили последовательные экстракции органическими растворителями, упаривание под уменьшенным давлением и центрифугирование. Лиофильно высушенные образцы крови прогревали при 65 °С в течение 30 минут, после чего образцы измельчались в этих же пластиковых пробирках горизонтальными ножами, вращающимися со скоростью 5000 об./мин. Первую экстракцию этих образцов проводили 90 % водным ацетонитрилом, содержащим 1 % трифторуксусной кислоты. После центрифугирования раствор, содержащий меченый тритием пептид и компоненты плазмы крови, подвергался сушке под уменьшенным давлением, реэкстракции метанолом и повторному центрифугированию. Полученный при этом раствор, содержащий меченый тритием пептид и компоненты плазмы крови, подвергался сушке под уменьшенным давлением, реэкстракции 0,1 % водным раствором гептафтормасляной кислоты и последующему центрифугированию.

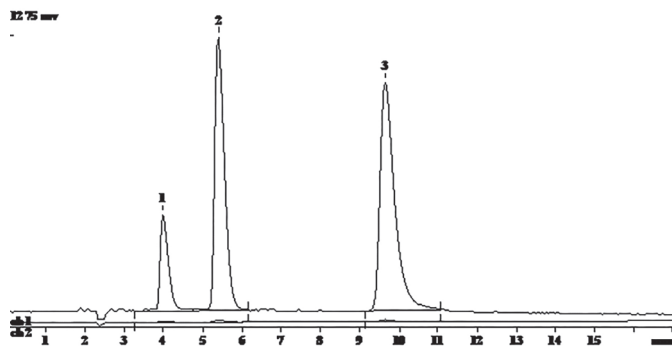


Рис. 2. Хроматография смеси пептидов: 50 мкг PG (Пик №1), 20 мкг GP (Пик №2), 30 мкг ЦПГ (Пик №3), на колонке Кромасил С18 8 x 150 мм, подвижная фаза градиент метанола 0-10 % 0,1 % TFA, 3,0 мл/мин. УФ детекция 225 нм, 1,0 А (Ch 1), 254 нм, 1,0 А (Ch 2)

Радиохроматографический анализ проводили с помощью ВЭЖХ на колонке Кромасил С18,5 мкм, 150 x 4 мм в присутствии 0,1 % трифторуксусной кислоты. Выбраны условия анализа с помощью ВЭЖХ, позволяющие выделить фракцию, соответствующую ЦПГ, и отделить дипептиды PG и GP, являющиеся возможными пептидными метаболитами протеолитического гидролиза (рис. 2).

Хроматографические фракции, соответствующие пептиду ЦПГ, собирали и анализировали с помощью жидкостного сцинтилляционного счётчика TriCarb 2900TR ("PerkinElmer") с эффективностью счёта 45 %. Количественные значения радиоактивно меченого ЦПГ в пробе нормировали по внутреннему стандарту.

Анализ фармакокинетических данных. Анализ фармакокинетических параметров ЦПГ проводили в рамках модельного подхода согласно Рекомендациям по проведению доклинических исследований [7]. Для расчётов параметров и построения графиков использовали программу Sigma Plot 11.0. Фармакокинетические кривые («концентрация ЦПГ-время») для расчёта фармакокинетических параметров были построены по усреднённым значениям концентраций ЦПГ в крови, полученным из данных для 3 животных

Результаты и обсуждение

Соединения пептидной природы находят все большее применение при разработке новых лекарственных препаратов [9, 10]. Важными их преимуществами являются высокая эффективность и чрезвычайно низкая токсичность. Однако исследование их фармакокинетических свойств сопряжено с целым рядом проблем. Прежде всего это обусловлено их быстрой деградацией в тканях и образованием множества метаболитов. Уникальные возможности для получения корректных результатов при

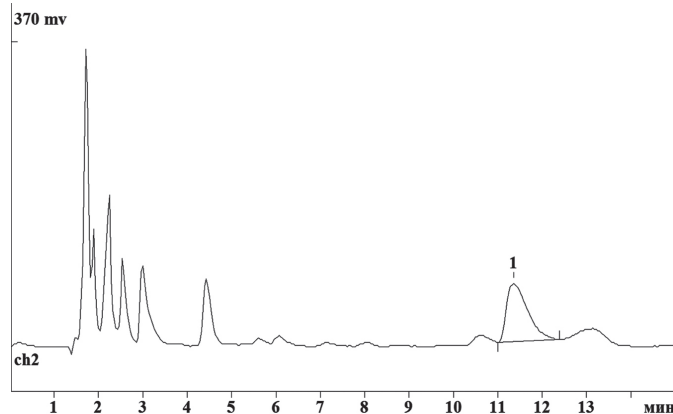


Рис. 3. Анализ меченого тритием пептида [³H] –ЦПГ в пептидном экстракте крови крысы в присутствии 10 мкг ЦПГ (Пик №1) с помощью хроматографии на колонке Кромасил С18 4 x 150 мм, подвижная фаза 0,1 % TFA, 1,0 мл/мин. УФ детекция 225 нм, 1,0 А (Ch 2)

анализе фармакокинетики пептидов даёт использование равномерно меченных изотопами водорода пептидов, содержащих изотопную метку во всех аминокислотных остатках [11]. Для получения таких пептидов ранее было предложено использовать реакцию высокотемпературного твердофазного каталитического изотопного обмена (ВТКИО) [12, 13]. В Отделе химии физиологически активных соединений Института молекулярной генетики РАН в течение ряда лет проводятся исследования по изучению твердофазных каталитических реакций с изотопами водорода, получившие признание в нашей стране

Таблица 1

Концентрация [³H]-ЦПГ в крови крыс (нг/мл) после внутривенного болюсного введения в дозе 5,7 мкг (n = 3)

№	Время, мин	Радиоактивность ЦПГ, DPM/мл*10 ⁶	ЦПГ, нг/мл
1	1	12,5 ± 1,0	16,1 ± 1,3
2	2,5	7,8 ± 0,6	10,0 ± 0,7
3	4	6,2 ± 0,6	7,9 ± 0,7
4	6	5,5 ± 0,4	7,1 ± 0,5
5	10	5,3 ± 0,6	6,9 ± 0,8
6	20	3,9 ± 0,4	5,0 ± 0,5
7	40	3,6 ± 0,4	4,6 ± 0,5
8	60	3,1 ± 0,3	4,0 ± 0,4
9	90	2,7 ± 0,3	3,5 ± 0,4

Примечания: значения концентраций [³H]-ЦПГ представлены в виде среднее ± ошибка среднего ($\bar{x} \pm S \bar{x}$).

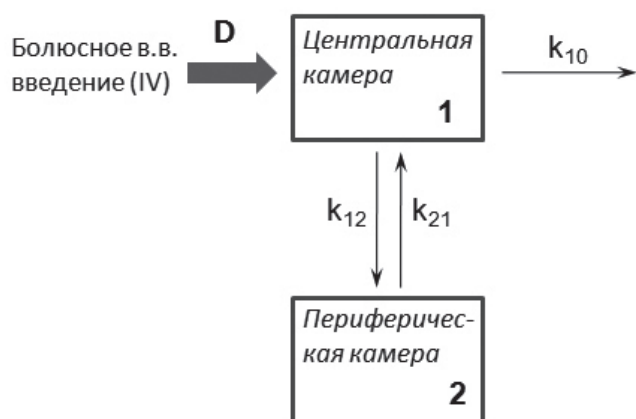


Рис. 4. Схематическое представление открытой двухкамерной фармакокинетической модели с элиминацией фармакологического вещества из центральной камеры

и за рубежом. Важной особенностью реакции ВТКИО является то, что изотопный обмен в пептидах и белках происходит с сохранением их биологических свойств [14]. Метод позволяет получать изотопномеченные белки и пептиды, в которых атомы изотопов распределены по всей молекуле, что открывает возможность мониторинга всех фрагментов, образующихся при их протеолитическом гидролизе в тканях организма.

Эта реакция была использована при синтезе меченого по тритию дипептида ЦПГ с молярной радиоактивностью 54 Ки/моль, что позволило использовать его для проведения фармакокинетических исследований на экспериментальных животных.

На рисунке 3 приведена типичная хроматограмма, полученная в ходе анализа ЦПГ в пептидных экстрактах из образцов крови.

В результате проведенного анализа были рассчитаны значения концентрации ЦПГ в цельной веноз-

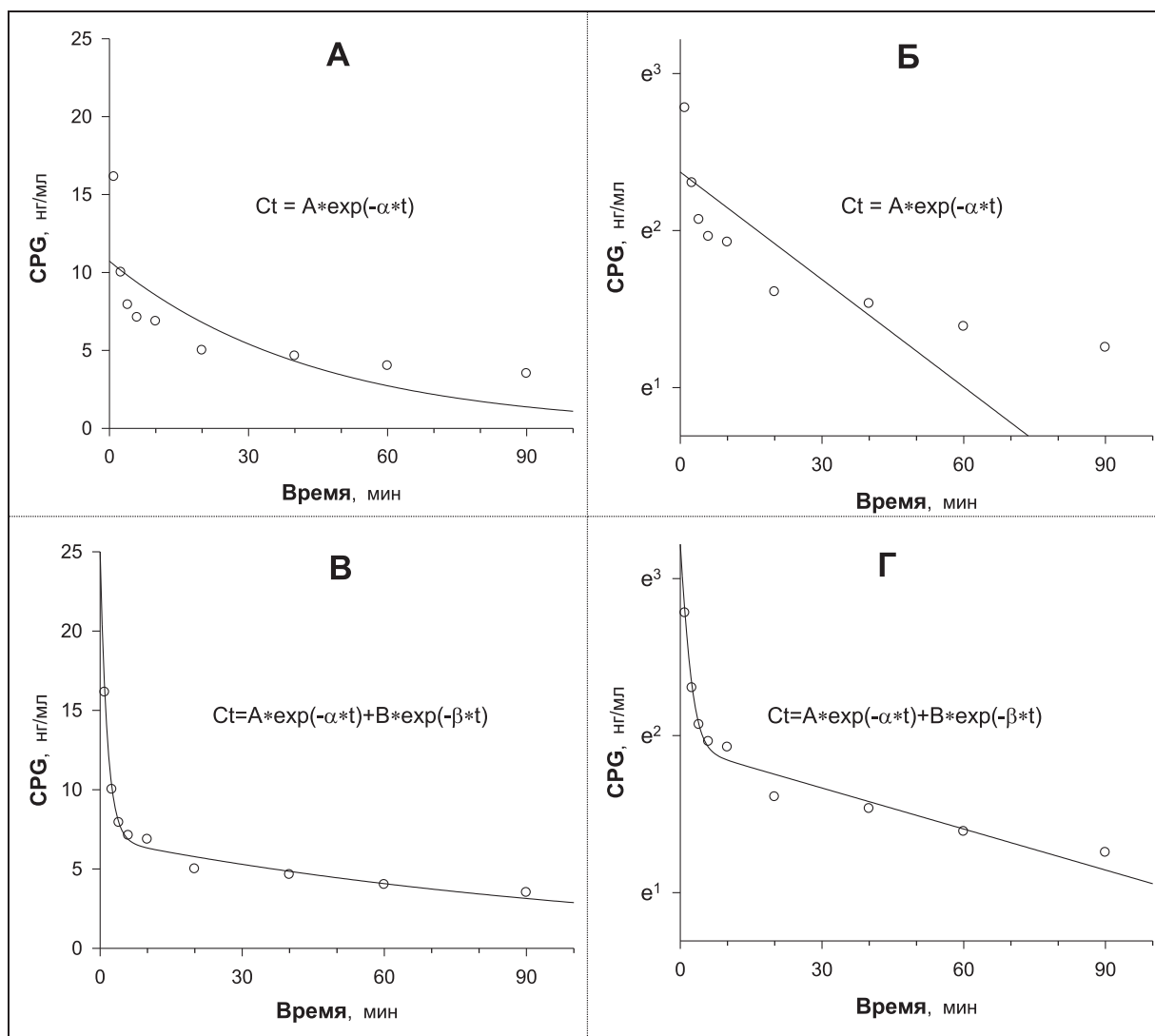


Рис. 5. Аппроксимация экспериментальных данных уравнениями убывающих экспонент: моно- (А, Б) и биэкспоненциальных (В, Г) зависимостей с использованием нелинейной регрессии

Таблица 2

Оценка «качества» аппроксимации экспериментальных данных в рамках одно- и двухкамерной фармакокинетических моделей

Показатель/критерий	Однокамерная модель	Двухкамерная модель
Математическая модель	$C_t = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t)$	$C_t = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t)$
r	0,7565	0,9953
r^2	0,5722	0,9906
Скорректированный r^2	0,5722	0,9850
Стандартная ошибка оценки регрессии	2,7487	0,4816
Дисперсионный анализ	F = 9,3636 p = 0,0183	F = 175,990 p < 0,0001
Нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка)	W = 0,8667 p = 0,1134	W = 0,9445 p = 0,6304

Таблица 3

Значения макроконстант в уравнении (2) для экспериментальных данных, представленных в таблице 1

Макроконстанта	Среднее	Ошибка среднего (SE)	t-критерий Стьюдента	p
A	18,13	2,04	8,902	0,0003
B	6,87	0,43	16,113	<0,0001
α	0,6685	0,1075	6,221	0,0016
β	0,0087	0,0017	5,188	0,0035

ной крови крысы при однократном внутривенном болюсном введении (табл. 1).

Для расчёта фармакокинетических параметров был использован модельный подход. Минимальная ФК-модель, пригодная для описания полученных экспериментальных данных – открытая двухкамерная модель с элиминацией пептида из центральной камеры (рис. 4).

Это хорошо видно из графического представления данных (концентрация/время) в прямых и полулогарифмических координатах (рис. 5).

Убывающая моноэкспоненциальная зависимость используется для математического описания однокамерной ФК-модели, а убывающая биэкспоненциальная зависимость – для описания простейшей двухкамерной ФК-модели (рис. 1). Уравнения убывающих моно- и биэкспоненциальных зависимостей можно представить в виде:

$$C_t = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) \quad (1)$$

$$C_t = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t) \quad (2)$$

где: C_t – концентрация фармакологического вещества в крови в момент времени t ; A , B , α и β – гибридные константы (макроконстанты) интегральных уравнений (1) и (2).

В случае биэкспоненциальной зависимости (двухкамерная модель) первая экспонента (макроконстанты A и α) в основном отражает процесс распределения вещества между центральной и периферической

камерами, а вторая экспонента (макроконстанты B и β) – процесс элиминации вещества из центральной камеры.

Для наилучшей подгонки значений параметров уравнений (1) и (2) (макроконстант) экспериментальным данным применяли нелинейную регрессию и метод наименьших квадратов с помощью Sigma Plot 11.0.

Корректность применения той или иной модели для описания имеющихся экспериментальных данных была оценена с помощью коэффициента детерминации (r^2) и скорректированного коэффициента детерминации (adjusted r^2). Значения этих и некоторых других показателей для двух рассматриваемых моделей приведены в таблице 2. Представленные результаты указывают на то, что экспериментальные данные хорошо описываются биэкспоненциальной зависимостью (уравнение (2)). Следовательно, полученные экспериментальные данные (табл. 2) корректно анализировать в рамках двухкамерной ФК-модели.

С использованием нелинейной регрессии определены значения макроконстант в уравнении (2) (табл. 3).

Исходя из значений макроконстант были рассчитаны значения микроконстант k_{10} , k_{12} и k_{21} (см. схему на рис. 1), периодов полуэлиминации фазы распределения ($T_{1/2\alpha}$) и фазы элиминации ($T_{1/2\beta}$) и ряд системных ФК-параметров (табл. 4).

Таблица 4

Расчётные значения фармакокинетических параметров пептида [³H]-ЦПГ в крови крысы при однократном болюсном внутривенном введении в дозе 5,7 мкг

ФК-параметр	Размерность	Расчётное значение
C_0	нг/мл	25,01
$t_{1/2\alpha}$	мин	1,04
$t_{1/2\beta}$	мин	79,67
<i>Микроконстанты для 2-камерной модели</i>		
k_{12}	мин ⁻¹	0,4565
k_{21}	мин ⁻¹	0,1901
k_{10}	мин ⁻¹	0,0306
<i>Системные фармакокинетические параметры</i>		
AUC	мин×нг/мл	817
AUMC	мин ² ×нг/мл	90864
MRT	мин	111,18
k_{el}	мин ⁻¹	0,0306
Cl_T	мл/мин	6,974
V_c	мл	228
Vd_{ss}	мл	775
Vd_{β}	мл	802

где:

C_0	Концентрация фармакологического вещества в крови в начальный момент времени (t = 0 мин)
$t_{1/2\alpha}$	Период полуэлиминации фазы распределения фармакологического вещества между центральной и периферической камерами
$t_{1/2\beta}$	Период полуэлиминации фазы элиминации фармакологического вещества из центральной камеры
k_{12}	Константа скорости (первого порядка) переноса фармакологического вещества из центральной камеры в периферическую
k_{21}	Константа скорости (первого порядка) переноса фармакологического вещества из периферической камеры в центральную
k_{10}	Константа скорости (первого порядка) элиминации фармакологического вещества из центральной камеры
AUC	Площадь под кривой зависимости Ct от t
AUMC	Площадь под кривой зависимости CtCt от t
MRT	Среднее время удерживания вещества в организме
k_{el}	Константа скорости (первого порядка) элиминации фармакологического вещества из центральной камеры
Cl_T	Общий клиренс
V_c	Объём центральной камеры (объём распределения фармакологического вещества в начальный момент времени – t = 0 мин)
Vd_{ss}	Объём распределения фармакологического вещества при достижении квазистационарного состояния в периферической камере (т. е. в момент достижения максимальной концентрации фармакологического вещества в периферической камере)
Vd_{β}	Объём распределения фармакологического вещества в фазе элиминации

Усреднённая концентрационная кривая [^3H]-ЦПГ и рассчитанные из неё фармакокинетические параметры исследуемого соединения в крови животных после однократного внутривенного введения (в/в) представлены на рис. 5 и в табл. 4. [^3H]-ЦПГ определялся в крови на протяжении 90 минут. Кажущаяся начальная концентрация (C_0) ЦПГ в плазме крови крыс составила 25,01 нг/мл. Его период полуэлиминации ($T_{1/2\beta}$) составил 79,7 минут.

Ранее на крысах была изучена фармакокинетика соединения дипептидной структуры – ноопепта, обладающего ноотропной активностью. В результате исследования биотрансформации ноопепта были установлены химические структуры его метаболитов. Среди основных продуктов биотрансформации был обнаружен циклопролилглицин [1].

Величина периода полуэлиминации ($T_{1/2el}$) ЦПГ после в/в способа введения ноопепта крысам в дозе 5 мг/кг составила 2,65 ч (159 мин) и MRT – 2,52 ч (151,2 мин) [15]. Следовательно, $T_{1/2el}$ ЦПГ после в/в введения ноопепта значительно больше аналогичного параметра незамещенных ди- и трипептидов.

Например, период полуэлиминации пептидного соединения – анксиолитика ГБ-115 у крыс после его перорального введения в дозе 100 мг/кг составил 0,24 ч (14,4 мин) и MRT – 0,28 ч (16,8 мин) [16]. Величина $T_{1/2el}$ другого пептидного вещества – нейрорептика дилепта у крыс после его перорального введения в дозе 200 мг/кг составила 0,55 ч (33,0 мин) и MRT – 0,85 ч (51,0 мин) [17].

Учитывая, что период полуэлиминации ЦПГ после его в/в введения составил около 80,0 минут, ЦПГ можно отнести к группе «долгоживущих» лекарственных веществ пептидной природы. Такие ФК-параметры, как $T_{1/2el}$ и среднее время удерживания вещества в организме (MRT – 111,2 мин) указывают на относительно долгое нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных.

Таким образом, ЦПГ в сравнении с другими пептидными соединениями более длительно выво-

дится из организма крыс как в качестве метаболита, образующегося после введения ноопепта, так и при непосредственном его введении как лекарственного вещества.

Выводы

1. Реакцией ВТКИО с тритием получен меченый тритием пептид ЦПГ с молярной радиоактивностью 54 Ки/ммоль и радиохимической чистотой более 98 %, что позволило использовать его для проведения фармакокинетических исследований на экспериментальных животных.

2. С использованием радиоактивно меченного тритием производного проведено исследование фармакокинетики [^3H]-ЦПГ в крови крысы при однократном внутривенном болюсном введении пептида. Показано, что изменение концентрации [^3H]-ЦПГ в крови (во времени) соответствует двухкамерной ФК-модели, описываемой двухэкспоненциальным уравнением. Это может быть обусловлено наличием достаточно ёмкого депо ЦПГ, характеризующегося относительно медленным накоплением и высвобождением пептида.

3. На основе модельного подхода рассчитаны значения модель-зависимых параметров (микромконстанты k_{10} , k_{12} и k_{21}) и системных фармакокинетических параметров (AUC, MRT, k_{el} , Cl_T , V_d). Они свидетельствуют об относительно низкой скорости элиминации (k_{el}) и о продолжительном времени удерживания [^3H]-ЦПГ в организме – 0,03 мин $^{-1}$ и 111 мин соответственно.

4. После однократного внутривенного болюсного введения в дозе 5,7 мг/кг ЦПГ в организме крыс определяется на протяжении 90 минут. Величина периода полувыведения ЦПГ из крови составила 80 минут и среднего времени удерживания вещества в организме – 111 минут.

5. Большой период полувыведения [^3H]-ЦПГ в β -фазе позволяет отнести его к относительно долгоживущим соединениям с пептидной структурой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковалёв Георгий Иванович*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: kovalev@academpharm.ru

ORCID ID: 0000-0002-8597-7018

SPIN-код: 8461-8814

д. м. н., проф., заведующий лабораторией радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kovalev Georgy*Corresponding author*

e-mail: kovalev@academpharm.ru

ORCID ID: 0000-0002-8597-7018

SPIN code: 8461-8814

Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Золотарев Юрий Александрович

ORCID ID: 0000-0001-8342-5888

SPIN-код: 2854-4997

д. х. н., проф., в. н. с. лаборатории изотопно-меченных физиологически активных веществ, ИМГ РАН, Москва

Zolotarev Yurii

ORCID ID: 0000-0001-8342-5888

SPIN code: 2854-4997

Doctor of Chemical Sciences, Prof., leading researcher the laboratory of isotope-labeled physiologically active substances, IMG RAS, Moscow

Дадаян Александр Каренович

ORCID ID: 0000-0002-9159-104X

к. х. н., с. н. с., лаборатории изотопно-меченных физиологически активных веществ, ИМГ РАН, Москва

Dadayan Alexander

ORCID ID: 0000-0002-9159-104X

Candidate of Chemical Sciences, Senior Research Officer the laboratory of isotope-labeled physiologically active substances, IMG RAS, Moscow

Шрам Станислав Иванович

ORCID ID: 0000-0002-0331-5505

SPIN-код: 9784-7184

к. х. н., заведующий сектором нейрофармакологии, Отдела химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, Москва

Shram Stanislav

ORCID ID: 0000-0002-0331-5505

SPIN code: 9784-7184

Candidate of Chemical Sciences, head of neuropharmacology sector, Department of chemistry of physiologically active substances, IMG RAS, Moscow

Абдуллина Алия Анвяровна

ORCID ID: 0000-0001-7499-0885

SPIN-код: 9781-1554

м. н. с. лаборатории радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Abdullina Aliya

ORCID ID: 0000-0001-7499-0885

SPIN code: 9781-1554

junior researcher, laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Васильева Екатерина Валерьевна

ORCID ID: 0000-0002-9178-2823

SPIN-код: 1054-4872

к. б. н., с. н. с. лаборатории радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Vasileva Ekaterina

ORCID ID: 0000-0002-9178-2823

SPIN code: 1054-4872

Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Колыванов Геннадий Борисович

ORCID ID: 0000-0002-2571-0047

SPIN-код: 2538-8639

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

Kolyvanov Gennadiy

ORCID ID: 0000-0002-2571-0047

SPIN code: 2538-8639

Doctor of Biological Sciences, leading researcher the laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Жердев Владимир Павлович

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-код: 2213-9592

д. м. н., проф., заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zherdev Vladimir

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN code: 2213-9592

Doctor of Medical Sciences, Prof, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. Бойко С.С., Жердев В.П., Гудашева Т.А., и др. Фармакокинетика нового потенциального дипептидного ноотропного препарата ГВС-111 и его метаболитов в мозге крысы // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2001. – № 9. – С.11–13. [Boiko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA, et al. Pharmacokinetics of the new potential dipeptide nootrope gvs-111 and related metabolites in rat brain. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2001;35(9):11–13. (In Russ).] DOI: 10.1023/A:1014082406443
2. Gudasheva TA, Boyko SS, Ostrovskaya RU, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Letters*. 1996; 391:149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3
3. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С., и др. Новый эндогенный дипептид циклопролилглицин подобен пирacetаму по селективности мнемоторного эффекта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1999. – Т. 128. – № 10 – С.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).]
4. Гудашева Т.А., Константинопольский М.А., Островская Р.У., и др. Анксиолитическая активность эндогенного ноотропного пептида циклопролилглицина в тесте приподнятого крестообразного лабиринта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2001. – Т.131. – № 5 – С.464–466. [Gudasheva TA, Konstantinopol'skii MA, Ostrovskaya RU, et al. Anxiolytic activity of endogenous nootropic dipeptide cycloprolylglycine in elevated plus-maze test. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;131(5): 464–466. (In Russ).]
5. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова Г.А., и др. Сходство цикло-пролилглицина с пирacetамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75. – № 9 – С.3–6. [Kolyasnikova KN, Gudasheva TA, Nazarova GA, et al. Similarity of cycloprolylglycine to piracetam in antihypoxic and neuroprotective effects. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(9):3–6. (In Russ).]
6. Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Антипова Т.А., и др. Нейропептид циклопролилглицин увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора в нейрональных клетках // *Доклады академии наук*. – 2016. – Т. 469. – №4 – С.492–495. [Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Antipova TA, et al. Neuropeptide cycloprolylglycine increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in neuronal cells. *Doklady Akademii nauk*. 2016;469(4):492–495. (In Russ).] DOI: 10.7868/S0869565216220254
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / Под ред. Миронова А.Н. Часть первая. – М.: Гриф и К.; 2012. с. 944. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ed by Mironov AN. Moscow: Grif i K.; 2012. (In Russ).]
8. Национальный стандарт Российской федерации. ГОСТ Р 53434 – (2009). [Natsional'nyi standart Rossiiskoi federatsii, GOST R 53434 – (2009). (In Russ).]
9. Malavolta L, Cabra FR. Peptides: Important tools for the treatment of central nervous system disorders. *Neuropeptides*. 2011;45(5):309–316. DOI: 10.1016/j.npep.2011.03.001
10. Diao L, Meibohm B. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations of therapeutic peptides. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52(10):855–868. DOI: 10.1007/s40262-013-0079-0
11. Zolotarev YuA, Dadayan AK, Bocharov EV, et al. New development in the tritium labelling of peptides and proteins using solid catalytic isotopic exchange with spillover-tritium. *Amino Acids*. 2003; 24(3): 325–333. DOI: 10.1007/s00726-002-0404-7
12. Золотарев Ю.А., Далаян А.К., Долотов О.В., и др. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодеградации in vivo и in vitro // *Биоорганическая химия*. – 2006. – Т. 32. – №2 – С.183–191. [Zolotarev YuA, Dadayan AK, Dolotov OV, et al. Evenly tritium-labeled peptides in study of peptide in vivo and in vitro biodegradation. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2006;32(2):183–191. (In Russ).]
13. Zolotarev YuA, Dadayan AK, Kozik VS, et al. Solid-state isotope exchange with spillover hydrogen in organic compounds. *Chem. Rev*. 2010;110(9):5425–5446. DOI: 10.1021/cr100053w
14. Zolotarev YuA, Dadayan AK, Borisov YuA, et al. New development in the solid-state isotope exchange with spillover hydrogen in organic compounds. *J. Phys. Chem. C*. 2013; 117(33):16878–16884. DOI: 10.1021/jp4015299
15. Коротков С.А. *Экспериментальное изучение фармакокинетики и биотрансформации нового дипептидного ноотропа ноопепта*. Дис. ... канд. биол. наук. – М.; 2003. [Korotkov SA. *Ekspperimental'noe izuchenie farmakokinetiki i biotransformatsii novogo dipeptidnogo nootropna noopepta*. [dissertation] Moscow; 2003. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/eksperimentalnoe-izuchenie-farmakokinetiki-i-biotransformatsii-novogo-dipeptidnogo-nootropna-noopepta>
16. Раскин С.Ю., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., и др. Фармакокинетика дипептидного анксиолитика ГБ-115 после перорального введения у различных видов животных и человека // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2017. – №3. – С.20–25. [Raskin SYu, Kolyvanov GB, Litvin AA, et al. Pharmacokinetics of dipeptide anxiolytic GB-115 after oral administration in different animals species and humans. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(3):20–25. (In Russ).]
17. Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., и др. Особенности фармакокинетики оригинального нейролептика дилепта у животных и человека // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2014. – Т.77. – №7. – С.23–26. [Shevchenko RV, Litvin AA, Kolyvanov GB, et al. Specific features in pharmacokinetics of the original neuroleptic dilept in animals and humans. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014; 77(7): 23–26. (In Russ).]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-7-23-26>