

Сравнительное изучение фармакокинетики и энзиматической устойчивости нейропротекторного средства ГЗК-111 и ноопепта у крыс

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

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

Аннотация. В статье представлены результаты изучения фармакокинетики и энзиматической устойчивости нового фармакологически активного соединения ГЗК-111 — этилового эфира *N*-фенилацетилглицил-*L*-пролина в сравнении с ноопептом — этиловым эфиром *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина у крыс. Показано, что оба соединения интенсивно метаболизируются в организме экспериментальных животных, при этом одним из основных активных метаболитов у обоих соединений является цикло-*L*-пролилглицин (ЦПГ), обладающий аналогичной нейротропной активностью, но интенсивность и скорость его образования в процессе метаболических превращений значительно более выражена у ГЗК-111 по сравнению с ноопептом. Показано значение фармакокинетики ЦПГ в реализации основных нейротропных эффектов изучаемых соединений в эксперименте у крыс.

Ключевые слова: фармакокинетика; метаболизм; ГЗК-111; ноопепт; цикло-*L*-пролил-глицин (ЦПГ)

Для цитирования:

Бойко С. С., Колясникова К. Н., Жердев В. П. Сравнительное изучение фармакокинетики и энзиматической устойчивости нейропротекторного средства ГЗК-111 и ноопепта у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):20–25. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-20-25>

Поступила: 27 июня 2022 г. **Принята:** 03 июля 2022 г. **Опубликована:** 24 августа 2022 г.

Comparative study of pharmacokinetics and enzymatic resistance of the neuroprotective mean GZK-111 and noopept in rats

Boyko SS, Kolyasnikova KN, Zherdev VP

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The article presents the results of studying the pharmacokinetics and enzymatic stability of a new pharmacologically active compound GZK-111 – *N*-phenylacetyl-glycyl-*L*-proline ethyl ether in comparison with noopept – *N*-phenylacetyl-*L*-prolyl-glycine ethyl ether in rats. It has been shown that both compounds are intensively metabolized in the body of experimental animals, while one of the main active metabolites of both compounds is cyclo-*L*-prolylglycine (CPG), which has similar neurotropic activity, but the intensity and speed of its formation during metabolic transformations is significantly more pronounced in GZK-111 compared to noopept. The significance of CPG in the realization of the main neurotropic effects of the studied compounds in the experiment in rats is shown.

Keywords: pharmacokinetics; metabolism; GZK-111; noopept; cyclo-*L*-prolylglycine (CPG)

For citations:

Boyko SS, Kolyasnikova KN, Zherdev VP. Comparative study of pharmacokinetics and enzymatic resistance of the neuroprotective mean GZK-111 and noopept in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):20–25. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-20-25>

Received: June 27, 2022. **Accepted:** July 03, 2022. **Published:** August 24, 2022

Введение / Introduction

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» разрабатывается новое нейропротекторное средство с анксиолитическим компонентом действия, соединение ГЗК-111, представляющее собой этиловый эфир *N*-фенилацетилглицил-*L*-пролина, отличающийся от ноопепта — этилового эфира *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина — последовательностью аминокислот. Ранее было высказано предположение, что антиамнестическая активность замещённых Gly-Pro и Pro-Gly дипептидов происходит благодаря их метаболизму до ЦПГ [1, 2]. И действительно, при изучении фармакокинетики ноопепта в эксперименте у крыс было показано образование ЦПГ в качестве его основного активного метаболита, структура которого была идентифицирована со стандартом-свидетелем методом ВЭЖХ—масс-спектрометрии [3–6]. При изучении фармакологической активности ноопепта было показано, что он обладает ноотропной и нейропротекторной активностью

в дозах 0,1–2 мг/кг при внутрибрюшинном введении и сохраняет активность при внутривенном введении в дозе 1–10 мг/кг [7]. Позднее, при изучении фармакологической активности ГЗК-111 было показано, что он обладает, также как ноопепт, нейропротекторной и ноотропной активностью, при этом нейротропные эффекты ГЗК-111 проявлялись в дозах 0,1–3,0 мг/кг при внутрибрюшинном введении [8] и сохранялись при пероральном введении в интервале доз 10–40 мг/кг [9]. Кроме того, было также показано образование ЦПГ в качестве основного активного метаболита ГЗК-111 [10, 11]. Ранее при изучении фармакологической активности ЦПГ было установлено наличие у него комплекса нейротропных эффектов, аналогичных ГЗК-111 и ноопепту, которые проявлялись в дозах 0,05–1,0 мг/кг при внутрибрюшинном введении [8], сохранялись при пероральном введении, при этом эффективные дозы ЦПГ были меньше эффективных доз как ГЗК-111, так и ноопепта [7–9]. В связи с вышеизложенным, было сделано предположение, что различия в эффективных

дозах изучаемых соединений связаны с фармакокинетикой и метаболической устойчивостью ГЗК-111 и ноопепта, а также фармакокинетическими характеристиками образующегося активного метаболита ЦПГ.

Целью данной работы было сравнительное изучение фармакокинетики и энзиматической устойчивости ГЗК-111 и ноопепта, а также их активного метаболита ЦПГ в эксперименте у крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Субстанции ноопепта, ГЗК-111 (т. пл. 111–112 °С, –88° (с1, CH₃ОН)) и ЦПГ (т. пл. 203–206 °С (из спирта), $[\alpha]_D^{22} -192^\circ$ (с1, вода)) были синтезированы в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Исследования фармакокинетики ноопепта и его метаболита ЦПГ в плазме крови крыс проведены на белых беспородных крысах-самцах, массой 200–250 г, после внутрижелудочного введения водного раствора субстанции ноопепта в дозе 50 мг/кг с использованием метода ВЭЖХ [3, 4]. Идентификацию и количественное определение ЦПГ проводили методом ВЭЖХ масс-спектрометрии как описано ранее [5, 6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-теста Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и средней ошибки определения ($M \pm m$). Расчёт фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом (M-ind). Изучение фармакологической активности проводили методами, описанными в ранее опубликованных работах [7–9]. Количественное определение неизменённого ГЗК-111 и его метаболита ЦПГ проводили методом ВЭЖХ масс-спектрометрии после внутрижелудочного введения субстанции ГЗК-111 в крахмальной взвеси в дозе 20 мг/кг [10, 11]. Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили так же, как указано для ноопепта. Расчёт фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом (M-ind) на основе фармакокинетических кривых, построенных по усреднённым экспериментальным данным ($n = 5$). Животных содержали в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Животных содержали в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP) и нормативным документом «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утверждённым Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. №1045-73 и Приказом МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Эксперименты проводили с 10 до 16 часов. Изучение фармакокинетики ноопепта, ГЗК-111 и их метаболита ЦПГ проводили в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [12].

Результаты и обсуждение / Results and discussion

При сравнительном изучении фармакокинетики ГЗК-111 и ноопепта было показано, что они подвергаются интенсивной биотрансформации в плазме крови крыс и вследствие эффекта «первого прохождения через печень», более выраженной у ГЗК-111 по сравнению с ноопептом [3, 4, 10, 11]. Два продукта метаболизма обоих соединений совпадают по структуре, идентифицированы со стандартами-свидетелями обнаруженных метаболитов: это фенилуксусная кислота и цикло-L-пролил-глицин, образование которых в большей степени выражено в процессе метаболизма ГЗК-111 по сравнению с ноопептом [3, 4, 10, 11]. Для фенилуксусной кислоты нейротропная активность не изучалась, но показана противоопухолевая активность [4]. Кроме того, фенилуксусная кислота и ЦПГ обнаружены в качестве эндогенных соединений в плазме и мозге крыс [3–6]. Было установлено, что ЦПГ проявляет нейротропную активность, аналогичную ГЗК-111 и ноопепту, в значительно меньших дозах [9–11]. В то же время ЦПГ, как пептидное соединение циклической структуры, более устойчиво к энзиматическому воздействию [13] по сравнению с ноопептом и ГЗК-111. Эти соединения являются эфирными производными замещённых дипептидов, подвергаются интенсивной биотрансформации под воздействием эстераз и пептидаз плазмы крови крыс с образованием промежуточного продукта метаболизма Pro-Gly-OEt или Gly-Pro-OEt, соответственно, и их последующей циклизацией до ЦПГ. Образование ЦПГ как метаболита ноопепта и ГЗК-111, помимо экспериментов *in vivo*, показано также в опытах *in vitro* при инкубации изучаемых соединений с плазмой крови крыс [14, 15]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что различия эффективных доз ЦПГ, ГЗК-111 и ноопепта связаны с фармакокинетикой сравниваемых соединений, их энзиматической устойчивостью и биодоступностью для ЦНС.

На рис. 1 представлены предполагаемые схемы метаболизма ноопепта и ГЗК-111 с образованием циклического дипептида ЦПГ.

На рис. 1 представлены структурные формулы ноопепта, ГЗК-111 и предполагаемый процесс образования их активного метаболита ЦПГ. В результате отщепления этилового эфира и фенилацетильного фрагмента от молекулы замещённого дипептида как ноопепта, так и ГЗК-111 происходит образование промежуточного продукта с его последующей циклизацией до ЦПГ. При изучении фармакологической активности ГЗК-111, ноопепта и ЦПГ было показано, что спектр фармакологических эффектов аналогичен для всех трёх соединений, но эффективные дозы для ЦПГ меньше, чем в случае ГЗК-111 и, особенно, ноопепта. Учитывая этот факт, а также различия физико-химических свойств сравниваемых соединений, было сделано предположение, что изучаемые вещества могут

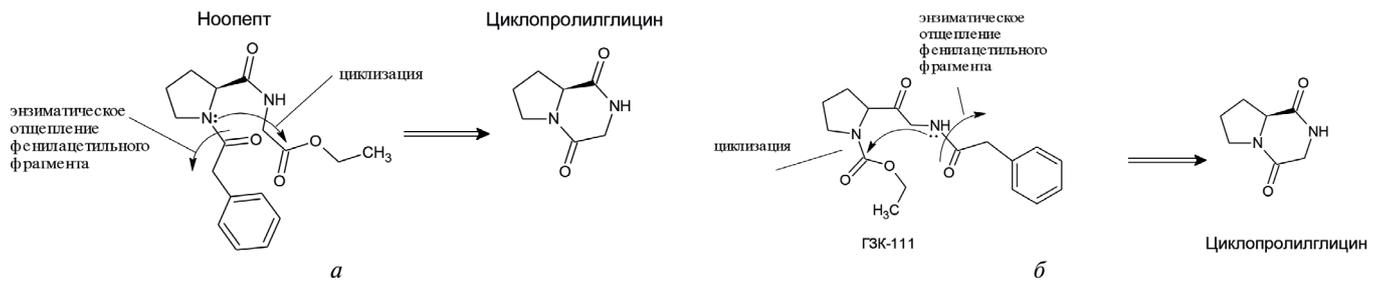


Рис. 1. Образование ЦПГ в процессе метаболизма изучаемых соединений
Fig. 1. Formation of CPG in the process of metabolism of the studied compounds

a — метаболизм ноопепта; *б* — метаболизм соединения ГЗК-111.

a — metabolism of noopept, enzymatic cleavage of the phenylacetyl fragment, cyclization; *b* — metabolism of the compound GZK-111, enzymatic cleavage of the phenylacetyl fragment, cyclization

отличаться по фармакокинетике и энзиматической устойчивости. И действительно, при сравнительном изучении фармакокинетики ГЗК-111 и ноопепта после внутрижелудочного введения, а также их метаболита ЦПГ были установлены существенные различия их фармакокинетических параметров. В табл. 1 и 2 представлены фармакокинетические параметры ноопепта, ГЗК-111 и ЦПГ в плазме крови крыс после внутрижелудочного введения изучаемых веществ.

Изучение фармакокинетики ноопепта и ГЗК-111 было проведено после внутрижелудочного введения в разных дозах и разной форме (ноопепт в виде водного

раствора, соединение ГЗК-111 — в 1 % крахмальной взвеси) и полученные результаты свидетельствуют о значительно более выраженном метаболизме с образованием ЦПГ у ГЗК-111. Кроме того, нет данных о зависимости фармакокинетики и метаболизма этих соединений от дозы, поэтому для интерпретации полученных результатов были использованы не только абсолютные значения дозозависимых параметров (максимальные концентрации и площади под фармакокинетическими кривыми), но их коэффициенты превращения в ЦПГ и поступления в системный кровоток (соотношения ЦПГ/ноопепт и ЦПГ/ГЗК-111). Эти соотношения позволили дать объективную оценку установленных различий дозозависимых параметров ноопепта и ГЗК-111, которые представлены в табл. 3.

При сравнении фармакокинетических параметров изучаемых соединений после их внутрижелудочного введения отмечались различия на всех стадиях процессов фармакокинетики, которые в большей степени были выражены для дозозависимых параметров — максимальных концентраций и площадей под фармакокинетическими кривыми этих соединений, а также для их соотношений (коэффициентов), которые характеризуют скорость и степень их метаболизма до ЦПГ и поступления в системный кровоток.

Так, на стадии абсорбции отмечены значительные различия скорости всасывания ГЗК-111 и ноопепта и их поступления в системный кровоток: величина C_{max} соединения ГЗК-111 значительно меньше, чем у ноопепта вследствие более интенсивного метаболизма ГЗК-111 до ЦПГ по сравнению с ноопептом, на что указывают различия коэффициентов C_{max} ЦПГ / C_{max} ноопепт, равный 1,32, в то время как для соединения ГЗК-111 отношение C_{max} ЦПГ / C_{max} ГЗК-111 составляет 77,22.

Второй коэффициент (см. табл. 3), который характеризует степень образования ЦПГ из обоих соединений по сопоставлению площадей AUC ЦПГ / ГЗК-111 и AUC ЦПГ/ноопепт, эта величина многократно выше у ГЗК-111 и составляет 364,2, в то время как для ноопепта она равна 2,18. Степень превращения ГЗК-111 в ЦПГ более чем в 100 раз выше, чем это характерно для ноопепта. Может быть, это, наряду со скоростью

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ноопепта и ЦПГ в плазме крови крыс после внутрижелудочного введения водного раствора ноопепта в дозе 50 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of noopept and CPG in rat blood plasma after intragastric administration of an aqueous solution of noopept at a dose of 50 mg/kg. metabolism of the compound GZK-111

Параметры	Ноопепт	ЦПГ
C_{max} , нг/мл	290,00±23,00	380,00±40,00
T_{max} , ч	0,15±0,07	0,45 ± 0,08
AUC_{0-1} , нг/мл/ч	135,00±13,00	312,00±26,00
K_{el} , ч ⁻¹	3,844±0,350	0,345±0,03
$T_{1/2}$, ч	0,18 ± 0,10	1,99±0,97
MRT, ч	0,33±0,10	2,18±0,18
V_d/F , л	38,75±0,45	—

Примечания: C_{max} , нг/мл — максимальная концентрация изучаемых соединений в плазме крови крыс; T_{max} , ч — время достижения максимальной концентрации в плазме крови крыс; AUC_{0-1} , нг/мл/ч — площадь под фармакокинетической кривой; $T_{1/2}$, ч — период полувыведения; MRT, ч — среднее время существования изучаемых соединений в неизменённом виде; V_d/F , л — объём распределения в организме.

Notes: C_{max} , ng/ml is the maximum concentration of the studied compounds in rat blood plasma; T_{max} , h is the time to reach the maximum concentration in rat blood plasma; AUC_{0-1} , ng/ml/h is the area under the pharmacokinetic curve; $T_{1/2}$, h is the half-life; MRT, h is the average time of existence the studied compounds in unchanged form; V_d/F , l — the volume of distribution in the body.

Таблица 2

Фармакокинетические параметры соединения ГЗК-111 и ЦПГ в плазме крови крыс после интражелудочного введения соединения ГЗК-111 в крахмальной взвеси в дозе 20 мг/кг (данные предоставлены *Литвиным А.А. и др. [10]* и *Кольяновым Г.Б. и др. [11]*)

Table 2

Pharmacokinetic parameters of the compound GZK-111 and CPG in rat blood plasma after intragastric administration of the compound GZK-111 in starch suspension at a dose of 20 mg/kg (data provided by *Litvin AA, et al. [10]*, *Kolyanov GB, et al [11]*)

Параметры	ГЗК-111	ЦПГ
C_{max} , нг/мл	0,18	13,90
T_{max} , ч	0,25	2,0
AUC_{0-t} , нг/мл/ч	0,100	36,42
K_{el} , ч ⁻¹	1,252	0,50
$T_{1/2}$, ч	0,43	1,38
MRT, ч	0,67	2,43
V_d F, л	95,10	—

Примечание: обозначения параметров как в табл. 1, вместо ноопепта – соединение ГЗК-111.
Note: the parameter designations are as in table 1, instead of noopept – the compound GZK-11.

превращения сравниваемых соединений в ЦПГ, и является лимитирующей стадией в различии проявления фармакологической активности ноопепта и ГЗК-111, если предположить, что их активность обусловлена метаболитом ЦПГ.

Представленные в таблицах коэффициенты, полученные нами, подтверждают существовавшее ранее теоретическое предположение о том, что образование ЦПГ по имидной связи GLY-PRO происходит быстрее и легче, как это имеет место в случае с ГЗК-111, чем по амидной связи PRO-GLY у ноопепта, как это показано в данной работе. Следует отметить, что ЦПГ не является единственным метаболитом ГЗК-111, помимо него в высокой концентрации определяются ещё 2 метаболита: фенилацетилглицил-L-пролин и фенилуксусная кислота [11], фармакокинетика которых в данной работе не рассматривается.

Полученные результаты указывают на более продолжительное нахождение ЦПГ в системном кровотоке крыс по сравнению как с ноопептом, так и с ГЗК-111. Такие фармакокинетические параметры ЦПГ, как период полувыведения, который составляет 1,48 ч, и величина MRT, равная 2,43 ч, подтверждаются данными после непосредственного введения ЦПГ в системный кровоток крыс, при этом величина $T_{1/2}$ ЦПГ составляет 1,33 ч [16]. О биологической стабильности ЦПГ свидетельствует также более высокая величина его MRT по сравнению с аналогичным параметром ноопепта и ГЗК-111, что также указывает и на его более интенсивное распределение по органам и тканям крыс.

Таблица 3

Коэффициенты скорости и степени поступления в системный кровоток изучаемых веществ и их метаболита ЦПГ после интражелудочного введения ноопепта и ГЗК-111

Table 3

Coefficients of the rate and degree of entry into the systemic circulation of the studied substances and their metabolite CPG after intragastric administration of noopept and GZK-111

Номера параметров	Коэффициенты дозозависимых параметров ноопепта	Коэффициенты дозозависимых параметров ГЗК-111
1. Скорость образования и поступления в системный кровоток ЦПГ из изучаемых соединений	$\frac{C_{max} \text{ ЦПГ}}{C_{max} \text{ ноопепта}}$ 380,00 : 290,00 = 1,32	$\frac{C_{max} \text{ ЦПГ}}{C_{max} \text{ ГЗК-111}}$ 13,90 : 0,18 = 77,22
2. Степень образования ЦПГ из изучаемых соединений	$\frac{AUC \text{ ЦПГ}}{AUC \text{ ноопепта}}$ 312,00 : 135,00 = 2,18	$\frac{AUC \text{ ЦПГ}}{AUC \text{ ГЗК-111}}$ 36,41 : 0,100 = 364,2

Примечания: Отношение C_{max} ЦПГ / C_{max} ноопепта – коэффициент метаболизма ноопепта до ЦПГ и поступления в системный кровоток =1,32; отношение AUC ЦПГ / AUC ноопепта – степень превращения ноопепта в ЦПГ и поступления лекарственных веществ в системный кровоток =2,18; отношение C_{max} ЦПГ / C_{max} GZK-111 – коэффициент метаболизма до ЦПГ и поступления в системный кровоток =77,22; отношение площадей под фармакокинетическими кривыми соединения ГЗК-111 и ЦПГ AUC ЦПГ / AUC ГЗК-111 – степень превращения ГЗК-111 в ЦПГ и поступления ЦПГ в системный кровоток = 364,2.
Notes: The ratio C_{max} CPG / C_{max} noopept is the coefficient of metabolism of noopept to CPG and the entry of drugs into the systemic circulation =1.32; Ratio AUC of CPG / AUC of noopept – the degree of conversion of noopept into CPG and the entry of drugs into the systemic circulation =2.18; The ratio of the metabolic rate and intake into the systemic circulation of GZK-111 to CPG – C_{max} CPG / C_{max} GSK-111 =77.22; The ratio of the areas under the pharmacokinetic curves of the compound GZK-111 and CPG AUC CPG / AUC GZK-111 is the degree of conversion of GZK-111 into CPG and intake of CPG into the systemic circulation =364.2.

Полученные данные по метаболизму ноопепта и соединения ГЗК-111 до активного метаболита ЦПГ, различию эффективных доз сравниваемых веществ в сопоставлении с их нейротропными эффектами, а также эндогенная природа ЦПГ, подтверждают возможную роль ЦПГ в реализации эффектов ноопепта и соединения ГЗК-111. Эндогенное происхождение ЦПГ также показано в работе новозеландских учёных, которые установили, что ЦПГ образуется в результате последовательного энзиматического расщепления концевой трипептида – Gly-Pro-Glu инсулиноподобного фактора роста IGF-1, показана его нейропротекторная и ноотропная активность в экспериментальных и клинических исследованиях [17]. Благодаря структурной идентичности с эндогенным, образующийся ЦПГ имеет большое сходство к рецепторам, осуществляющим его

нейротропные эффекты, аналогичные эффектам изучаемых соединений при введении в меньших дозах, и тем самым вносит существенный вклад в реализацию изучаемых эффектов ноопепта и соединения ГЗК-111.

Заключение / Conclusion

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что новое соединение ГЗК-111 имеет преимущество по сравнению с ноопептом по скорости и степени превращения в активный метаболит ЦПГ,

который обладает комплексом нейрофармакологических эффектов, аналогичных соединению ГЗК-111 и принимает участие в реализации нейротропных эффектов соединения ГЗК-111. Таким образом, с учётом полученных данных по метаболизму ГЗК-111, высокой фармакологической активности метаболита ЦПГ, а также принимая во внимание эндогенное происхождение ЦПГ, соединение ГЗК-111 можно рассматривать как перспективное нейропротекторное средство, имеющее преимущество перед используемым в медицинской практике ноопептом.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бойко Светлана Семёновна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: svboyko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2177-2010>

SPIN-код: 4176-8921

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Boyko Svetlana S.

Corresponding author

e-mail: svboyko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2177-2010>

SPIN code: 4176-8921

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Колясникова Ксения Николаевна

e-mail: kszolotova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>

SPIN-код: 5682-2035

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

Koliasnikova Ksenia N.

e-mail: kszolotova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-692X>

SPIN code: 5682-2035

PhD, Cand. Sci. (Biology), Research scientist of laboratory of peptide bioregulators of the Department of drug chemistry FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Жердев Владимир Павлович

e-mail: zherdevpharm@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>

SPIN-код: 2213-9592

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

Zherdev Vladimir P.

e-mail: zherdevpharm@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>

SPIN code: 2213-9592

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Gudasheva TA, Voronina TA, Ostrovskaya RU, et al. Synthesis and anti-amnesic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1996;31(2):151–157. DOI: 10.1016/0223-5234(96)80448-X

2. 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. Вул. № 7. Seredenin SB, Gudasheva TA, Koliasnikova KN,

Kuznetsova EA, Voronina TA, Yarkova MA, Antipova TA, Litvinova SA, Zolotov NN. Novyye gliproliny s nootropnoy, antigipoksicheskoy, neyroprotektivnoy i anksioliticheskoy aktivnost'yu (In Russ)]. URL: <https://findpatent.ru/patent/264/2646604.html> Ссылка активна на 14.06.2022.

3. Бойко С.С., Жердев В.П., Гудашева Т.А., Островская Р.У. и др. Фармакокинетика дипептидного аналога пирасетама с ноотропной активностью ГВС-111 и его основных метаболитов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1997;60(2):53–55. [Boyko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, et al. Pharmacokinetics of dipeptide analog pyracetame with nootropic activity GWS-111 and its main metabolites. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 1997;60(2):53–55. (In Russ)].

4. Бойко С.С., Жердев В.П., Коротков С.А., Гудашева Т.А., Островская Р.У. Фармакокинетика нового потенциального ноотропного дипептидного препарата ГВС-111 и его метаболитов в мозге крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2001;35(9):11–13. [Boiko SS, Zherdev VP, Korotkov SA, Gudashева TA, Ostrovskaya RU. Pharmacokinetics of a new potential nootropic dipeptide drug GVS-111 and its metabolites in the rat brain. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2001;35(9):11–13. (In Russ).]. DOI: 10.1023/A^10140824082406443
5. Gudashева TA, Boyko SS, Akparov VKh, Ostrovskaya RU, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Lett*. 1996;391(1-2):149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3
6. Gudashева TA, Boyko SS, Ostrovskaya RU, et al. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and similarity to endogenous neuropeptide cyclo-prolylglycine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1997;22(3):245–252. DOI: 10.1007/BF03189814
7. Островская Р.У., Гудашева Т.А. Дипептидный препарат ноопепт: дизайн, фармакологические свойства, механизм действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(2):41–52. [Ostrovskaya RU, Gudashева TA. Dipeptide preparation noopept: design, pharmacological properties and mechanism of action. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2021;84(2):41–52. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-41-52
8. Koliashnikova KN, Povarnina PYu, Talleroва AV, et al. Glyproline Pro-Ampakine with neuroprotective activity. Neuroprotection – New Approaches and Prospects, Matilde Otero-Losada, Francisco Capani and Santiago Perez Lloret, IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.91192. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/71098>
9. Колясников К.Н., Поварнина П.Ю., Кузнецова Е.А. и др. Замещенный глипролин ГЗК-111 сохраняет антигипоксический и анксиолитический эффекты при пероральном введении. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(10):10–13. [Kolyasnikova KN, Povarnina PYu, Kuznetsova EA, et al. Substituted glyproline GZK-111 retains antihypoxic and anxiolytic activity upon oral administration. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2021;55(10):10–13. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-10-10-13.
10. 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).]. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-9-298-30211
11. Колыванов Г.Б., Бочков П.О., Литвин А.А. и др. Метаболизм нового дипептидного нейропротектора ГЗК-111 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
12. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики новых лекарственных средств, А.Н. Миронов (общ. Ред.), часть 1, Москва (2013). [Mironov AN. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of the pharmacokinetics of new drugs, AN Mironov (gen. ed.), part 1, Moscow (2013). (In Russ).].
13. Prasad C. Bioactive cyclic dipeptides. *Peptides*. 1995;16(1):151–164. DOI: 10.1016/0196-9781(94)00017-z
14. Василевич Н.И. Синтез и оптимизация структур пролинсодержащих пептидных аналогов пиретама: автореферат дис. ... канд. хим. наук. – Москва; 1996. [Vasilevich NI. Synthesis and optimization of structures of proline-containing peptide analogues of piracetam. Abstract of the candidate. [dissertation] Moscow; 1996. (In Russ).]. URL: <http://www.dslib.net/bio-organika/sintez-i-optimizacija-struktur-prolinsoderzhawih-peptidnyh-analogov-piracetama.html>. Ссылка активна на 14.06.2022.
15. Гудашева Т.А., Колясников К.Н., Кузнецова Е.А. и др. Этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина метаболизируется до цикло-L-пролилглицина, проявляя сходный спектр нейрорепродуктивной активности. *Химико-фармацевтический журнал*, 2016;50(11):3–8. [Gudashева TA, Kolyasnikova KN, Kuznetsova EA, et al. N-phenylacetyl-glycyl-L-proline ethyl ester converts into cyclo-L-prolyl-glycine showing a similar spectrum of neuroreproductive activity. *Chemico-Pharmaceutical Journal*. 2016;50(11):3–8. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-11-3-8.
16. 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):48–56. [Kovalev GI, Zolotarev YuA, Dadayan AK, Shram SI, Abdullina AA, Vasileva EV, Kolyvanov GB, Zherdev VP. The Study of [3H]-Cycloprolylglycine Pharmacokinetics in Rat Blood. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;(3):48–56. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2587/7836-2018-10024
17. Guan J. Insulin-Like Growth Factor-1 and its Derivatives Potential Pharmaceutical Application for Ischemic Brain Injury. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2008;3(2):112–127. DOI: 10.2174/157488908784534630.