

Поиск взаимосвязи между анксиолитическим действием оригинального производного пирроло [1, 2-а] пиазина, лиганда TSPO – ГМЛ-1 и его концентрациями в плазме крови крыс

Яркова М.А.¹, Литвин А.А.¹, Колыванов Г.Б.¹, Жердев В.П.¹, Середенин С.Б.¹, Гегечкори В.И.²

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

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме. Проведено сопоставление зависимости «концентрация – эффект» нового потенциального анксиолитического средства ГМЛ-1, являющегося лигандом TSPO. Крысам однократно, внутривентрикулярно вводили ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг. Оценивали концентрации исследуемого вещества в плазме крови и поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Установлено, что величина анксиолитического эффекта ГМЛ-1 не коррелирует с его концентрацией в плазме крови.

Ключевые слова: лиганд TSPO; ГМЛ-1; корреляция «эффект-концентрация»

Для цитирования:

Яркова М. А., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Жердев В. П., Середенин С. Б., Гегечкори В. И. Поиск взаимосвязи между анксиолитическим действием оригинального производного пирроло [1,2-а]пиазина, лиганда TSPO – ГМЛ-1 и его концентрациями в плазме крови крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – №2. – С.52–58. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10014.

Search of the correlation between anxiolytic effect of original derivative of pyrrolo[1,2-a]pyrazine TSPO-ligand (GML-1) and its concentrations in the rat blood plasma

Yarkova M.A.¹, Litvin A.A.¹, Kolyvanov G.B.¹, Zherdev V.P.¹, Seredenin S.B.¹, Gegechkori V.I.²

¹ – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² – FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Resume. Comparison of “concentration-effect” relation for a new potential anxiolytic drug GML-1, being TSPO ligand was carried out. GML-1 was administered in rats once, intragastrically in the dose 1 mg/kg. Tested drug concentrations in the rat blood plasma and animals behavior in the test of “elevated plus maze” were evaluated. A value of GML-1 anxiolytic effect does not correlate to concentration in the rat blood plasma.

Keywords: ligand of TSPO; GML-1; “effect-concentration” correlation

For citations:

Yarkova MA, Litvin AA, Kolyvanov GB, Zherdev VP, Seredenin SB, Gegechkori VI. Search of the correlation between anxiolytic effect of original derivative of pyrrolo[1,2-a]pyrazine TSPO-ligand (GML-1) and its concentrations in the rat blood plasma. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;2:52–58. (In Russ). DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10014.

Введение

Создание лекарственных средств, относящихся к лигандам митохондриального транслокаторного белка (Translocator protein; TSPO), обладающих анксиолитической активностью, нетоксичных и без побочных эффектов – одна из актуальных проблем современной психофармакологии.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на основе фармакофорной модели строения лигандов TSPO и метода молекулярного докинга была создана группа гетероциклических лигандов TSPO

ряда 1-фенилпирроло[1, 2-а]пиазин-3-карбоксамидов [1]. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo*, в качестве наиболее перспективного анксиолитического средства было отобрано вещество, представляющее собой N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1, 2-а] пиазин-3-карбоксамид (рабочий шифр ГМЛ-1) [2, 3].

На грызунах в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «открытое поле со световой вспышкой» (в модификации *Бородина П.М.*) показано, что ГМЛ-1 в интервале доз 0,1–10,0 мг/кг обладает анксиолитической активностью (внутрибрюшинное, пероральное введение), выраженность эффекта ГМЛ-1 соот-

ветствовала диазепаму в дозе 1 мг/кг. При этом ГМЛ-1 обладает низкой острой токсичностью после внутрибрюшинного введения ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) [2, 3].

Полученные данные указывают на высокий потенциал ГМЛ-1 как анксиолитика.

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства является изучение его доклинической фармакокинетики (ФК). Фармакокинетические данные необходимы для установления зависимости «концентрация – эффект», которая характеризуется меньшими видовыми различиями, чем зависимость «доза – эффект» и поэтому может быть использована для прогнозирования действия фармакологического средства у человека [4].

Исходя из вышеизложенного, цель данного исследования заключалась в сопоставлении продолжительности анксиолитического эффекта ГМЛ-1 в тесте ПКЛ с концентрациями потенциального анксиолитика в плазме крови крыс после его введения внутрь.

Материалы и методы

На рис. 1 представлена структурная формула изучаемого соединения. Молекулярная масса ГМЛ-1 – 341,4 г/моль. Фармацевтическая субстанция синтезирована в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» и представляет собой гомогенный порошок жёлто-зелёного цвета, без запаха. Субстанция мало растворима в воде, легко растворима в этиловом спирте, очень легко растворима в хлороформе и диметилсульфоксиде.

Животные получены из питомника «Пушино» при филиале «Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» и содержались в условиях лабораторного вивария в контролируемых условиях окружающей среды. Изучение

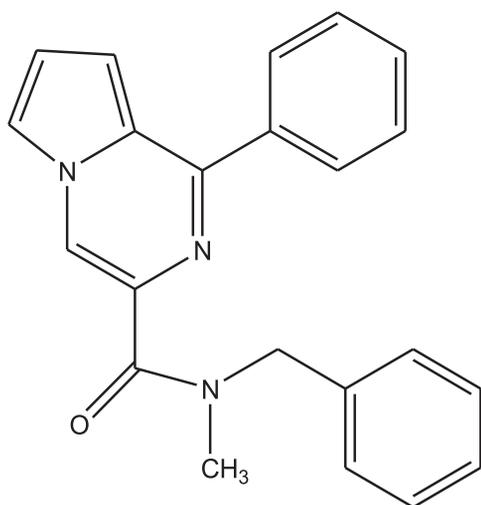


Рис. 1. Структура соединения ГМЛ-1

чение ФК и продолжительности анксиолитического действия ГМЛ-1 после его введения внутрь проводили на аутбредных крысах-самцах Wistar (220 ± 20 г) в тесте ПКЛ [5]. Исследуемое вещество вводили однократно внутривенно в виде водной суспензии с твин 80 в дозе 1,0 мг/кг, животным контрольных групп вводили воду дистиллированную.

Поведение животных в тесте ПКЛ в течение 5 мин фиксировали через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч после введения ГМЛ-1. В частности, оценивали пребывание (в %) животных в открытых рукавах по отношению к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах лабиринта и число заходов (в %) в открытые рукава по отношению к суммарному числу заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта. На каждый временной интервал использовали по 8 животных опытных и контрольных групп.

Для изучения ФК исследуемого вещества пробы крови отбирали в течение 12 ч: 0,0 (контроль), 15 и 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 ч. На каждый момент времени использовали по 6 животных.

Все манипуляции с экспериментальными животными выполнены в соответствии с нормативной документацией, касающейся гуманного обращения с животными, и стандартными операционными процедурами (СОП) лабораторий фармакологической генетики и фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Проведение экспериментов с животными одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Полученные путём декапитации животных образцы крови центрифугировали (3000 об/мин в течение 10 мин) с целью получения плазмы.

Для количественного определения ГМЛ-1 в плазме крови животных использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием [6].

Статистическую обработку полученных в тесте ПКЛ результатов проводили, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса) и непараметрический анализ для независимых переменных (U-критерий Манна-Уитни). Данные результатов экспериментов представлены в таблице в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение. Для оценки степени взаимосвязи показателей анксиолитического эффекта с концентрациями ГМЛ-1 в плазме крови использовали выборочный коэффициент корреляции Пирсона (r) [7].

Оценку значимости рассчитанных выборочных коэффициентов корреляции по величине статистики t_r , вычисляли по формуле:

$$t_r = r \times \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}, \text{ где } n - \text{ объём выборки [8].}$$

Таблица 1

Влияние ГМЛ-1 на поведение крыс в тесте ПКЛ после однократного внутрижелудочного введения в дозе 1,0 мг/кг

Группы / <i>p</i>	Время в открытых рукавах ($t_{откр.}$), с	Время в закрытых рукавах ($t_{закр.}$), с	Количество заходов в открытые рукава ($N_{откр.}$)	Количество заходов в закрытые рукава ($N_{закр.}$)	$\frac{t_{откр.}}{t_{откр.} + t_{закр.}}$, %	$\frac{N_{откр.}}{N_{откр.} + N_{закр.}}$, %
1 ч						
Контроль	4,75 (4,75)	271,13 (4,39)	0,25 (0,25)	3,25 (0,41)	1,66 (1,66)	6,25 (6,25)
ГМЛ-1	48,75 (14,65)*	227,88 (18,37)*	1,50 (0,38)*	3,75 (0,70)	18,10 (5,62)*	25,88 (5,15)*
<i>p</i> (ANOVA)	0,0025	0,0748	0,0094	0,2566	0,0024	0,0110
2 ч						
Контроль	16,13 (9,30)	258,75 (11,65)	0,38 (0,18)	3,38 (0,46)	6,02 (3,50)	8,75 (4,58)
ГМЛ-1	83,38 (35,75)*	202,50 (36,11)	1,63 (0,38)*	3,13 (0,67)	29,25 (12,44)*	35,07 (3,60)*
<i>p</i> (ANOVA)	0,0118	0,0950	0,0014	0,4325	0,0129	0,0029
3 ч						
Контроль	18,25 (7,04)	265,88 (5,80)	0,63 (0,26)	2,13 (0,30)	6,31 (2,44)	18,54 (7,42)
ГМЛ-1	54,88 (14,01)*	214,00 (12,96)*	1,38 (0,26)	4,38 (0,60)*	20,20 (5,02)	24,40 (5,12)
<i>p</i> (ANOVA)	0,2868	0,0629	0,0172	0,0271	0,2584	0,4236
4 ч						
Контроль	0,00 (0,00)	296,63 (1,55)	0,00 (0,00)	1,63 (0,26)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
ГМЛ-1	18,88 (7,94)*	264,50 (12,00)*	0,88 (0,35)*	3,50 (0,63)*	6,93 (2,93)*	14,18 (4,83)*
<i>p</i> (ANOVA)	0,0327	0,0305	0,0603	0,0538	0,0324	0,0628
5 ч						
Контроль	0,00 (0,00)	297,00 (1,80)	0,00 (0,00)	1,38 (0,26)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
ГМЛ-1	21,63 (10,50)*	250,13 (13,35)*	1,25 (0,53)*	4,63 (0,71)*	8,06 (3,87)*	16,74 (5,97)*
<i>p</i> (ANOVA)	0,0191	0,0003	0,0232	0,0050	0,0190	0,0189
6 ч						
Контроль	20,88 (14,31)	270,13 (15,56)	0,50 (0,38)	2,13 (0,30)	7,30 (4,99)	9,38 (6,58)
ГМЛ-1	35,13 (9,60)	244,88 (10,15)	1,13 (0,13)	2,88 (0,44)	12,39 (3,26)	30,42 (3,89)*
<i>p</i> (ANOVA)	0,3108	0,2996	0,1700	0,4944	0,2968	0,1511

Примечания: Данные представлены в виде M(SD), где M—среднее арифметическое; SD—стандартное отклонение; число животных в группе – 8; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой «Контроль» согласно критерию Манна-Уитни; *p* (ANOVA) – *p*-значение по результатам теста Краскела-Уоллеса.

Результаты и обсуждение

Оценка продолжительности анксиолитического эффекта ГМЛ-1 у крыс в тесте ПКЛ

Анализ поведения крыс в тесте ПКЛ после внутрижелудочного введения ГМЛ-1 в дозе 1,0 мг/кг показал наличие выраженного анксиолитического эффекта у животных в течение первых пяти часов. Достоверно значимо увеличилось время пребывания и количество заходов в открытые рукава, сократилось время пребывания в закрытых рукавах лабиринта, значительно выросли интегральные показатели поведения животных

в ПКЛ, такие как процент пребывания в открытых рукавах по отношению к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах ($\frac{t_{откр.}}{t_{откр.} + t_{закр.}}$) и процент заходов в открытые рукава по отношению к числу заходов в открытые и закрытые рукава ($\frac{N_{откр.}}{N_{откр.} + N_{закр.}}$), по сравнению с контрольными группами (табл. 1). Изменение интенсивности анксиолитического эффекта исследуемого вещества у крыс на протяжении 6 ч наблюдения представлены на рис. 2 А, Б. Из рис. 2 А, Б

Таблица 2

Концентрации в плазме крови и поведенческие характеристики, обуславливающие анксиолитический эффект ГМЛ-1, у крыс в тесте ПКЛ в течение 6 ч после однократного внутрижелудочного введения в дозе 1,0 мг/кг

Время (ч)	Концентрация нг/мл (n = 6)	Группы животных	$\frac{t_{откр.}}{t_{откр.} + t_{закр.}}$, %	$\frac{N_{откр.}}{N_{откр.} + N_{закр.}}$, %
0,25	2,5 ± 1,3	-	-	-
0,5	4,5 ± 2,7	-	-	-
1	11,1 ± 9,3	Контроль	1,66 ± 1,66	6,25 ± 6,25
		Опыт	18,10 ± 5,62*	25,88 ± 5,15*
2	8,7 ± 8,8	Контроль	6,02 ± 3,50	8,75 ± 4,58
		Опыт	29,25 ± 12,44*	35,07 ± 3,60*
3	6,6 ± 4,9	Контроль	6,31 ± 2,44	18,54 ± 7,42
		Опыт	20,20 ± 5,02*	24,40 ± 5,12*
4	4,6 ± 3,9	Контроль	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
		Опыт	6,93 ± 2,93*	14,18 ± 4,83*
5	3,7 ± 2,8	Контроль	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
		Опыт	8,06 ± 3,87*	16,74 ± 5,97*
6	2,9 ± 1,5	Контроль	7,30 ± 4,99	9,38 ± 6,58
		Опыт	12,39 ± 3,26	30,42 ± 3,89*
r_5			0,786	0,763
r_6			0,342	0,709

Примечания: $t_{откр.}$ – время нахождения в открытых рукавах, с; $t_{закр.}$ – время нахождения в закрытых рукавах, с; $N_{откр.}$ – число заходов в открытые рукава; $N_{закр.}$ – число заходов в закрытые рукава; r – коэффициент корреляции; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой «Контроль» согласно критерию Манна–Уитни.

видно, что максимальный эффект регистрировался через 2 ч после введения ГМЛ-1, затем выраженность эффекта падала и к 6 ч устанавливалась на уровне контрольных групп.

Так, для показателя $\frac{t_{откр.}}{t_{откр.} + t_{закр.}}$ достоверность различий между контрольными и 6-часовыми значениями была статистически незначимой, из чего следует, что анксиолитический эффект исследуемого вещества регистрировался в течение 5 ч.

Для другого интегрального параметра $\frac{N_{откр.}}{N_{откр.} + N_{закр.}}$ достоверность различий между контрольными и 6-часовыми значениями была статистически значимой.

Таким образом, на основании анализа результатов эксперимента установлено, что анксиолитическое действие ГМЛ-1 в дозе 1,0 мг/кг продолжается в первые 5 ч после введения.

ФК ГМЛ-1 у крыс

Усреднённые концентрации ГМЛ-1 в плазме крови крыс после однократного введения исследуемого вещества внутрь в дозе 1,0 мг/кг представлены в табл. 2 и на рис. 2. Из рис. 2 видно, что ГМЛ-1 относительно быстро всасывается из ЖКТ в системный крово-

ток крыс (время достижения максимальной концентрации составило 1 ч). После достижения максимума концентрация анксиолитика линейно снижалась.

Сопоставление фармакодинамических показателей и концентраций ГМЛ-1 в плазме крови

С целью выявления возможных корреляционных зависимостей (степени выраженности связи) проведено сопоставление фармакодинамических показателей и концентраций ГМЛ-1 в плазме крови крыс после его однократного введения внутрь. Учитывая, что анксиолитический эффект ГМЛ-1 регистрировался в течение 5–6 ч после введения вещества, для выявления возможных корреляций с его концентрациями в плазме крови крыс использовали те же временные интервалы.

Установлено, что между концентрациями ГМЛ-1 в плазме крови крыс и его анксиолитическим эффектом существуют причинно-следственные связи (корреляционные зависимости) (табл. 2). Так, при сопоставлении пребывания животных в открытых рукавах по отношению к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах лабиринта с концентрациями анксиолитика в течение 5 ч эксперимента выборочный коэффициент корреляции (r_3) составил 0,786. Для ин-

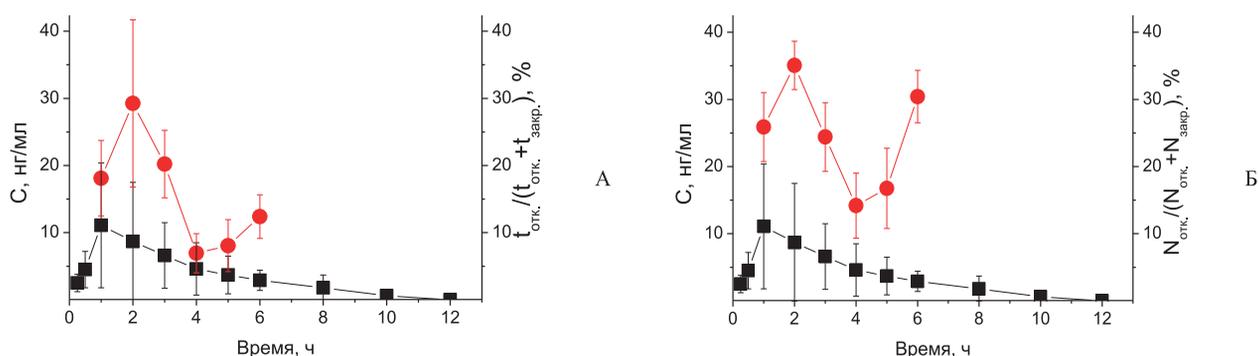


Рис. 2. Зависимость между концентрацией ГМЛ-1 в плазме крови крыс и его анксиолитическим эффектом после однократного перорального введения в дозе 1 мг/кг:

А – для пребывания (в %) животных в открытых рукавах по отношению к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах лабиринта; Б – для числа заходов (в %) в открытые рукава по отношению к суммарному числу заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта.

тегрального параметра $\frac{N_{откр.}}{N_{откр.} + N_{закр.}}$ значение r_3 равнялось 0,763. Выборочный коэффициент корреляции для временного интервала 6 ч (r_6) для параметров, характеризующих анксиолитический эффект, и концентраций ГМЛ-1 составил 0,342 и 0,709, соответственно.

Далее была проведена оценка значимости рассчитанных выборочных коэффициентов корреляции по величине статистики t_r . Установлено, что полученные значения γ являются статистически недостоверными для данных объёмов выборок ($n = 5$ и $n = 6$, соответственно).

Для многих лекарственных препаратов зависимость эффекта от концентрации хорошо описывается сигмовидной функцией (моделью Хилла) [9] или так называемой моделью E_{max} . Эта модель имеет три параметра: максимально возможный уровень эффекта (E_{max}), концентрация, при которой достигается 50 % максимального эффекта (EC_{50}), параметр формы зависимости (γ), который для многих препаратов принимается равным 1 (гиперболическая функция). Зависимость эффекта

от концентрации (C) в рамках такой модели описывается следующим уравнением: $E = \frac{E_{max} \times C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$. Однако

имеющиеся данные не позволили успешно её применить. Возможно, для адекватной аппроксимации требуется больше исходных данных. Несмотря на то, что E_{max} -модель можно считать базовой моделью фармакодинамики, тем не менее, когда наблюдаемый эффект не превышает 50 % от максимального значения, или значение параметра E_{max} не может быть предсказано, зависимость «концентрация — эффект» можно аппроксимировать линейной моделью:

$$E = E_0 + S \times C(t),$$

где:

$C(t)$ — концентрация лекарственного вещества;

S — параметр эффекта;

E_0 — значение показателя эффекта без введения исследуемого вещества (обычно контроль) [8].

Последнее соотношение означает, что интенсивность фармакологического эффекта линейно зависит от уровня лекарственного вещества в плазме /сыворотке крови на низких концентрациях. На основе данной модели можно прогнозировать отсутствие эффекта при нулевых значениях концентрации, однако невозможно предсказать максимальный эффект. Более того, линейаризация допустима, если исследуемое вещество обратимо связывается с рецепторами, что в результате приводит к прямому фармакологическому эффекту. Использование линейной модели также не позволило адекватно описать имеющиеся в нашем распоряжении ряды данных.

Таким образом, между параметрами, характеризующими анксиолитический эффект, и концентрациями ГМЛ-1 в плазме крови крыс отсутствуют достоверно значимые причинно-следственные связи. Следует ещё раз отметить, что между максимальными значениями концентрации ГМЛ-1 в плазме крови и фармакологическим эффектом имеется временной сдвиг, т. е. максимальный эффект наступает на 1 ч позже максимальной концентрации. Однако, начиная с 2 ч и до 5 ч после введения ГМЛ-1 включительно, отмечается линейное снижение изучаемых характеристик. Таким образом, при увеличении объёма выборки и более частом отборе проб и одновременной регистрацией эффекта, эти связи могут быть выявлены.

С другой стороны, по мере снижения концентрации ГМЛ-1 в плазме крови наступает момент, когда созданный уровень изучаемого соединения не вызывает анксиолитического эффекта. По-видимому, для проявления анксиолитического эффекта требуются концентрации ГМЛ-1 в плазме крови крыс выше 2,9 нг/мл.

Выводы

1. Анксиолитическое действие ГМЛ-1 в дозе 1,0 мг/кг в тесте ПКЛ продолжается в первые 5 ч после однократ-

ного внутрижелудочного введения.

2. Величина анксиолитического эффекта ГМЛ-1 у

крыс после введения внутрь не коррелирует с концентрацией анксиолитика в плазме крови.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвин Александр Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2818-3457

SPIN-код: 6193-5770

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

Litvin Alexander

Corresponding author

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2818-3457

SPIN code: 6193-5770

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

Яркова Милада Арнольдовна

ORCID ID: 0000-0002-2877-5786

SPIN-код: 5118-1530

д. м. н., профессор РАН, в.н.с. лаборатории фармакогенетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Yarkova Milada

ORCID ID: 0000-0002-2877-5786

SPIN code: 5118-1530

Doctor of Medical Sciences, Professor RAS, leading researcher of the laboratory of pharmacogenetics 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 «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kolyvanov Gennadiy

ORCID ID: 0000-0002-2571-0047

SPIN code: 2538-8639

Grand PhD in Biological sciences, leading researcher of the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Жердев Владимир Павлович

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-код: 2213-9592

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

Zherdev Vladimir

ORCID ID: 0000-0003-2710-7134

SPIN code: 2213-9592

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Середенин Сергей Борисович

ORCID ID: 0000-0003-4482-9331

SPIN-код: 3896-4655

д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией фармакогенетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Seredenin Sergey

ORCID ID: 0000-0003-4482-9331

SPIN code: 3896-4655

Doctor of Medical Sciences, Professor, academician RAS, Head of laboratory of pharmacogenetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Гегечкори Владимир Ираклиевич

ORCID ID: 0000-0001-8437-1148

SPIN-код: 8964-0804

к. фарм. н., старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. Арзамасцева А.П., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Gegechkori Vladimir

ORCID ID: 0000-0001-8437-1148

SPIN code: 8964-0804

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Литература / References

1. Патент РФ на изобретение №2572076/ 27.12.14. Бюлл. № 36 Середенин С.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Деева О.А. и др. 1-арил-пирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамиды с нейрпсихотропной активностью. [Patent RUS № 2572076/ 27.12.14. Вул. №34. Seredenin SB, Mokrov GV, Gudasheva TA, Deeva OA, et al. 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide with neuropsychotropic activity. (In Russ).] Доступно по <http://www.freepatent/2572076>. Ссылка активна на 03.09.2018.
2. Ярков С.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. и др. Фармакологическое изучение новых соединений – регуляторов 18 кДа транслокаторного белка // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2016. – Т.79. – №1. – С.7–11. [Yarkov S.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A. et al. Pharmacological study of new compounds acting as regulators of 18-kDa translocator protein ligands. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(1):7–11. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-1-7-11
3. Mokrov GV, Deeva OA, Gudasheva TA, et al. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides. *Bioorg Med Chem*. 2015 Jul 1;23(13):3368–78. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.049
4. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* / Под ред. А.Н. Миронова, – М.: Гриф и К; 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Part one. Ed by Mironov A.N. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).]
5. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;92(2):180–5.
6. Новицкий А.А., Бочков П.О., Литвин А.А. и др. Методика количественного определения N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамида в плазме крови с использованием ВЭЖХ/МС // *Вестник Московского государственного университета. Серия 2. Химия*. – 2018. – Т.59. – №1. – С.43–45. [Novitskiy AA., Bochkov PO, Litvin AA, et al. Development and validation of the quantification of GML-1 compound (N-benzyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-A] pyrazine-3-carbamide) in the rat blood plasma by HPLC-MS. *Vestnik Moscovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria 2. Khimiya*. 2018;59(1):43–45 (In Russ).] DOI: 10.3103/S0027131418010042
7. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. – М.: Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»; 2001. [Sergienko VI, Bondareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyah*. Moscow: Geotar-Med; 2001. (In Russ).]
8. Сергиенко В.И., Желлифф Р., Бондарева И.Б. *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*. – М.: Издательство РАМН; 2003. [Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya b klinicheskoe primeneniye*. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2003. (In Russ).]
9. Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *Proc. Physiol. Soc*. 1910;40: 4–7.