

Изучение особенностей проницаемости гемато-энцефалического барьера для новых нейротропных пептидных лекарственных препаратов

Жердев В.П., Бойко С.С., Шевченко Р.В.

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

Резюме. В работе представлены результаты исследований особенностей проникания через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) крыс трёх новых пептидных лекарственных препаратов — модифицированных аналогов эндогенных нейропептидов и их активных метаболитов, созданных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Обсуждаются основные физико-химические характеристики дипептидных препаратов, позволяющие прогнозировать проникание изучаемых соединений через ГЭБ. Все три изучаемые соединения: ноопепт — пептидный аналог пирацетама (этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролил-L-глицин) с ноотропной и нейропротективной активностью, дилепт — аналог нейротензина (метилвый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина) — антипсихотик с положительным когнитивнотропным эффектом и соединение Гб-115 (амид N-гексаноил-L-глицил-L-триптофана) — ретроаналог холецистокинина-4 — селективный анксиолитик. С использованием метода ВЭЖХ-МС/МС показано, что ноопепт и его активный метаболит цикло-пролил-глицин (ЦПГ) обнаруживаются в мозге крыс после перорального введения ноопепта, что указывает на их проникание через ГЭБ с коэффициентами $K_{\text{мозг/плазма}}$ 1,61 и 1,36 соответственно; дилепт и его активный метаболит M_1 проникают через ГЭБ с разными коэффициентами $K_{\text{мозг/плазма}}$, составляющими для дилепта 2,0 и метаболита — 0,5, что может указывать на различные механизмы транспорта этих соединений в ЦНС. Показано, что анксиолитик Гб-115 также проникает через ГЭБ с высоким коэффициентом $K_{\text{мозг/плазма}}$ — 1,41. Таким образом, все три дипептидных аналога природных нейропептидов проникают через ГЭБ, имеют высокую тропность к ткани мозга крыс, что может свидетельствовать об их возможном прямом влиянии на структуры мозга, принимающие участие в реализации фармакологических эффектов этих препаратов.

Ключевые слова: модифицированные аналоги природных нейропептидов; проникание через ГЭБ; фармакокинетические параметры; коэффициент распределения $K_{\text{мозг/плазма}}$

Для цитирования:

Жердев В.П., Бойко С.С., Шевченко Р.В. Изучение особенностей проницаемости гемато-энцефалического барьера для новых нейротропных пептидных лекарственных препаратов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 1. – С. 31–36. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10037.

The study of the permeability of the blood-brain barrier for new neurotropic peptide drugs

Zherdev V.P., Boyko S.S., Shevchenko R.V.

FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Resume. The paper presents the results of studies of penetration through the hemato-encephalic barrier (BBB) of rats of three new peptide drugs – modified analogues of endogenous neuropeptides and their active metabolites created in the research Zakusov institute of Pharmacology. Discussed the main physical-chemical characteristics of study dipeptides which allow predicting the penetration of peptide compounds through the BBB. All three of the studied compounds: noopept is a peptide analog of piracetam (ethyl ether N-phenylacetyl-L-prolyl-L-glycine) with nootropic and neuroprotective activity, dilept – analoge of neurotensin (methyl ether of N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine) – antipsychotic wich positive mnemotropic effect and the compound GB-115 (amide N-hexanoyl-L-glycyl-L-tryptophan) – retroanalogue of cholecystokinin-4 is a selective anxiolytic with anti-alcohol effect. In experiments on rats using the method of HPLC-MS/MS was shown that noopept and its metabolite cyclo-prolyl-L-glycine (CPG) are found in brain of rats after oral administration of the substance drugs, which indicates their penetration through the BBB with coefficients $K_{\text{brain/plasma}}$ 1.61 and 1.38, respectively; Dilept and its active metabolite M_1 , are detected in the brain of rats, which indicates the penetration of both compounds through the BBB with the coefficients the brain/plasma for dilept 2.0 and metabolite-0.5, that indicated on different mechanism of transport these compounds through the BBB. It is shown that the anxiolytic GB-115 also penetrates through the BBB with a high coefficient $K_{\text{brain/plasma}}$ — 1.41. Thus, all three dipeptide analogues of natural neuropeptides penetrate the BBB, have a high tropicity to the brain tissue of rats, which may indicate their direct influence on the brain structures involved in the realization of pharmacological effects of these drugs.

Keywords: modified analogues of natural neuropeptides; the penetration through the BBB; pharmacokinetic parameters; the distribution coefficient $K_{\text{brain/plasma}}$

For citations:

Zherdev VP, Boyko SS, Shevchenko RV. The study of the permeability of the blood-brain barrier for new neurotropic peptide drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;1:31–36. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10037.

Введение

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на основе аналогов природных нейропептидов разработаны три дипептидных препарата: ноопепт — этиловый эфир фенил-ацетил-L-пролил-L-глицин, являющийся пептидным аналогом пирацетама и вазопрессина, с 2006 года внедрён в медицинскую практику в качестве ноотропного средства, препарат дилепт — метиловый эфир капроноил-L-пролил-L-тирозина — аналог природного антипсихотика нейротензина с положительным мнемотропным действием прошёл стадии доклинического и клинического изучения, в настоящее время решается вопрос о его внедрении в медицинскую практику. Третий препарат — соединение ГБ-115 — гексаноил-L-глицил-L-триптофан амид, являющийся ретроаналогом холецистокинина-4, также прошёл стадии доклинического и клинического изучения, разработана новая технология его таблеточной лекарственной формы на основе микронизированной субстанции с улучшенными фармакокинетическими характеристиками — энзиматической устойчивостью и большей величиной тканевой биодоступности. В настоящее время также рассматривается вопрос о его внедрении в клиническую практику для лечения тревожных состояний, фобий и других патологических состояний.

Экспериментальная часть

Проницаемость ГЭБ для новых нейротропных пептидных препаратов

Изучение фармакокинетики новых лекарственных препаратов является необходимым этапом для их внедрения и эффективного и безопасного применения в клинике [1]. Особое значение это направление исследований имеет для пептидных лекарственных препаратов в связи с их энзиматической нестабильностью и образованием метаболитов, обладающих собственной фармакологической активностью. Кроме того, эффективность фармакотерапии зависит от доставки лекарственных веществ (ЛВ) в орган-мишень — мозг, которая определяется его способностью проникать через ГЭБ. ГЭБ осуществляет барьерную функцию, ограничивающую проникание фармакологически активных ЛВ в концентрациях, превышающих эффективные, и способствует сохранению гомеостаза. Экспериментальные данные о проницаемости пептидных ЛВ через ГЭБ могут иметь значение для выяснения механизма действия и их роли в проявлении фармакологических эффектов изучаемых лекарственных препаратов (ЛП).

В данной работе приводятся результаты исследования особенностей проникания изучаемых препаратов через гематоэнцефалический барьер в ЦНС (мозг крыс), которые оценивали по соотношению их площадей под фармакокинетическими кривыми в мозге и плазме крови крыс, характеризующее тканевую биодоступность к мозгу крыс, и выражали в виде коэффициента $K_{\text{мозг/плазма}}$

Ноопепт

На основе структурной формулы молекулы ноопепта были рассчитаны его основные физико-химические характеристики, а также его метаболита — ЦПГ, позволяющие прогнозировать проникание изучаемых соединений через ГЭБ. В соответствии с «правилом пяти», предложенному *Lipinski CA* [2], ЛВ имеет хорошую абсорбцию, если его молекулярная масса менее 500 а. е. м., коэффициент распределения октанол/вода \log/P менее 5, число доноров водородной связи, выраженной суммой ОН- и NH-, менее 5, число акцепторов водородной связи, выраженной количеством N- и O-атомов, менее 10. Молекулярный вес ноопепта 318 а. е. м., значение коэффициента распределения в системе октанол-вода — 2,51, число доноров водородной связи 2, число акцепторов водородной связи — 3. Молекулярная масса ЦПГ составляет 154 а. е. м., коэффициент распределения октанол/вода \log/P равен 2,05, число доноров водородной связи — 2, число акцепторов водородной связи равно 2. Таким образом, ноопепт и его активный метаболит ЦПГ удовлетворяют используемому методу *Lipinski* «правилу пяти» и теоретически возможно их проникание через ГЭБ.

Целью наших исследований стало экспериментальное изучение проникания исследуемых соединений через ГЭБ крыс.

При изучении фармакокинетики ноопепта было установлено, что препарат быстро метаболизируется в организме крыс с образованием активного метаболита циклической структуры — цикло-пролил-L-глицин (ЦПГ), который определяется в плазме крови крыс в более высокой концентрации и значительно более продолжительное время — в течение 4–6 ч после введения по сравнению с ноопептом, период полувыведения которого составлял 25–30 мин после перорального введения субстанции препарата [3, 4]. В результате пресистемной элиминации ноопепта происходит отщепление фенилацетильного радикала от молекулы ноопепта с образованием пролил-глицина, который превращается в циклическую форму — ЦПГ. ЦПГ был впервые обнаружен нами в плазме и мозге крыс с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС, установлена его структура, изучена его фармакокинетика и рассчитаны основные фармакокинетические параметры в плазме крови и мозге крыс в сравнении с аналогичными параметрами ноопепта после перорального введения субстанции препарата [3–6]. Рассчитанные фармакокинетические параметры ноопепта и ЦПГ представлены в табл. 1.

Из представленных в таблице фармакокинетических параметров ноопепта и его метаболита ЦПГ в плазме крови и мозге крыс видно, что величины максимальных концентраций и площадей под фармакокинетическими кривыми в мозге крыс как неизменного препарата, так и его метаболита значительно превышают аналогичные параметры в плазме крови крыс. Полученные данные указывают на проникание через ГЭБ обоих

Фармакокинетические параметры ноопепта и ЦПГ в плазме крови и мозге крыс после перорального введения ноопепта в дозе 50 мг/кг

| Параметры, размерность | Ноопепт, плазма | Ноопепт, мозг | $K_{\text{мозг/плазма}}$ | ЦПГ, плазма | ЦПГ, мозг | $K_{\text{мозг/плазма}}$ |
|------------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|--------------|-------------|--------------------------|
| C_{max} , мкг/мл | 0,820 ± 0,28 | 1,289 ± 0,15 | — | 0,72 ± 0,078 | 1,35 | — |
| T_{max} , ч | 0,25 ± 0,15 | 0,50 ± 0,25 | — | 0,50 ± 0,25 | 0,75 ± 0,25 | — |
| $AUC_{0 \rightarrow t}$, мкг/мл*ч | 0,31 ± 0,08 | 0,50 ± 0,09 | 1,61 | 3,78 ± 0,75 | 5,22 ± 0,87 | 1,38 |
| $T_{1/2}$, ч | 0,19 ± 0,08 | 0,215 ± 0,05 | — | 3,99 ± 0,67 | 2,87 ± 0,65 | — |
| MRT, ч | 0,22 ± 0,06 | 0,28 ± 0,07 | — | 5,98 ± 0,78 | 4,27 ± 0,56 | — |

Примечание: C_{max} , мкг/мл — максимальная концентрация соединений в плазме и мозге крыс; $AUC_{0 \rightarrow t}$, мкг/мл*ч — площадь под фармакокинетической кривой; $T_{1/2}$, ч — период полувыведения, за который выводится 50 % ЛВ; MRT, ч — среднее время удерживания соединений в неизменном виде.

соединений с высоким коэффициентом распределения, рассчитанными по соотношению площадей под фармакокинетическими кривыми, составляющими для ноопепта $K_{\text{мозг/плазма}} = 1,61$ и для ЦПГ — 1,38, что свидетельствует о высокой тропности ноопепта и его активного метаболита к ткани мозга крыс. Этот факт обусловлен близкими физико-химическими свойствами: небольшим молекулярным весом, количеством донорных и акцепторных связей обоих соединений, но в силу меньшей полярности, большей липофильности и лучшей растворимости в органических растворителях ноопепт проникает в мозг в большей степени, чем ЦПГ.

Кроме того, можно отметить незначительные различия параметров, характеризующих элиминацию в мозге и плазме крови крыс для ноопепта; в то время как ЦПГ более длительное время циркулирует как в плазме, так и в мозге крыс по сравнению с ноопептом, на что указывает значительное увеличение его периода полувыведения, а также величины MRT. Более продолжительный период полувыведения ЦПГ, очевидно, связан с его циклической структурой и меньшей протеазной активностью ткани мозга по сравнению с её активностью в плазме крови крыс [4, 5]. Полученные результаты совпадают с литературными данными о большей стабильности циклических структур известных дипептидов по сравнению с их линейными структурами [7]. Структурный фрагмент ноопепта — пролил-глицин образует циклическую форму, которая более длительное время сохраняется в неизменном виде, что выгодно отличает его от ноопепта.

Кроме того, следует отметить, что ноопепт, являющийся пептидным аналогом пирацетама, значительно превосходит по проницаемости через ГЭБ и тропности к мозговой ткани крыс пирацетам, который проникает через ГЭБ медленнее — максимальная концентрация у крыс после введения внутрь достигается через 2 часа и в этот период устанавливается максимальный коэффициент $K_{\text{мозг/плазма}}$, который составляет 0,996 [8].

Дилепт

Дилепт является аналогом нейротензина, который не проникает через ГЭБ и проявляет свою активность только при непосредственном введении в мозг. На ос-

нове нейротензина и атипичного нейролептика сульпирида создан его аналог, который проявляет фармакологическую активность не только при внутрисосудистом, но, что наиболее важно, при пероральном введении в дозах 0,4–4,0 мг/кг и 4,0–8,0 мг/кг соответственно. Отличительной чертой от известных нейролептиков является его особенность улучшать когнитивные функции и нейропротективное действие [9].

При изучении метаболизма дилепта у крыс было показано, что он подвергается интенсивной пресистемной элиминации с образованием 2 деэстерифицированных продуктов — M_1 (N-капроил-L-пролил-L-тирозин) и M_2 (N-капроил-L-пролин). При этом показано, что M_1 обладает собственной фармакологической активностью [10]. На основе структурной формулы молекулы дилепта были рассчитаны основные физико-химические характеристики дилепта и его метаболита, позволяющие прогнозировать хорошую абсорбцию и проницаемость через ГЭБ изучаемых соединений. Молекулярный вес дилепта — 390 а. е. м., значение коэффициента распределения в системе октанол-вода — 2,51, число доноров водородной связи 2, число акцепторов водородной связи — 7. Таким образом, дилепт удовлетворяет описанному ранее методу Lipinski и теоретически может проникать через ГЭБ путём свободной диффузии в физиологических концентрациях. Молекула метаболита дилепта имеет близкие параметры: молекулярный вес — 376 а. е. м., сумма акцепторов водородной связи также, как у дилепта, равна 7, число доноров водородной связи равно 3 и $\log P$ составляет 2,36, но в то же время она более полярная по сравнению с молекулой дилепта, что может влиять на её транспорт через ГЭБ.

В связи с быстрой и интенсивной пресистемной элиминацией дилепта у крыс после перорального введения его субстанции, под влиянием энзиматических систем ЖКТ (эстераз и пептидаз) и его предельно низких концентраций в плазме крови у этого вида животных, особенно на терминальном участке фармакокинетической кривой, на основании которого рассчитывается константа элиминации и период полувыведения — параметров, влияющих на величину площади под фармакокинетической кривой, доза препарата была

Таблица 2

Содержание дилепта и его активного метаболита M_1 в плазме крови и мозге крыс после введения препарата в дозе 200 мг/кг

| Содержание дилепта в плазме (нг/мл) | Содержание метаболита в плазме (нг/мл) | Содержание дилепта в мозге (нг/1 г) | Содержание метаболита в мозге (нг/1 г) | $K_{\text{мозг/плазма}}$ | $K_{\text{мозг/плазма}}$ |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| 4,27±1,52 | 52,63±7,25 | 8,78±3,50 | 25,30±5,65 | 2,08 | 0,50 |

увеличена от 40 мг/кг до 200 мг/кг; при этом, однако, дозовой зависимости «доза-концентрация» неизменного препарата не наблюдалось, а концентрации образующихся метаболитов (особенно M_1) многократно превосходили уровень концентраций неизменного препарата. Учитывая вышеизложенное, при проведении экспериментов по изучению проникновения дилепта и его активного метаболита M_1 через ГЭБ определяли одновременно содержание изучаемых соединений в мозге и плазме крови крыс через 15 мин после введения — времени достижения максимальной концентрации дилепта и метаболита в 2 дозах — 40 и 200 мг/кг. В связи с тем, что не было выявлено дозовой зависимости содержания в плазме и мозге крыс как для дилепта, так и для метаболита, целесообразно привести данные, полученные после введения дилепта в максимальной дозе и через один интервал времени — 15 мин после введения — времени достижения максимальной концентрации изучаемых соединений (табл. 2).

Из представленных в таблице данных видно, что дилепт и его активный метаболит определяются в ткани мозга крыс через 15 мин после перорального введения дилепта, что свидетельствует о проницаемости ГЭБ для этих молекул; при этом коэффициент распределения $K_{\text{мозг/плазма}}$ для дилепта выше и, в среднем, составляет 2,0, а для активного метаболита — 0,5. Отсутствие зависимости «доза-концентрация» можно объяснить разным механизмом транспорта дилепта и его метаболита через ГЭБ. Большое значение коэффициента распределения дилепта между мозгом и плазмой крови крыс указывает на то, что его транспорт может быть реализован по механизму свободной диффузии; проникание же метаболита через ГЭБ, по всей вероятности, осуществляется с участием специфических пептидных переносчиков РерТ-2, связывание которых с субстратом ограничено [11, 12]. Меньшая величина коэффициента проницаемости ГЭБ для активного метаболита M_1 , по сравнению с аналогичной величиной этого коэффициента для дилепта, связана с его высокой концентрацией в плазме крови крыс и большей полярностью, вследствие этого ГЭБ осуществляет защитную функцию в отношении мозга, ограничивая поступление в мозг высоких концентраций активного метаболита, что может сопровождаться нежелательными последствиями как со стороны его фармакологического эффекта, так и токсикологического действия. Известно ограничивающее влияние ГЭБ на проникание высоких концентраций гормонов, медиаторов и психоактивных веществ в мозг для предотвращения их нежелательных токсических эффектов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о различной проницаемости ГЭБ для дилепта и его активного метаболита и предотвращении проникания в мозг высоких концентраций активного метаболита. В то же время полученные данные свидетельствуют о проникании дилепта и метаболита M_1 в мозг, с чем может быть связано проявление его центральных эффектов.

Селективный анксиолитик ГБ-115

В соответствии с «правилом пяти» [2], предварительно были рассчитаны физико-химические показатели соединения ГБ-115, являющегося амидом N-фенил-N-гексаноил-L- глицил-L-триптофана, с целью прогнозирования возможности его проникания через ГЭБ. Молекулярная масса соединения ГБ-115 равна 434,52; число доноров водородной связи — 2; акцепторов — 3; растворимость в системе октанол-вода — 3,15, в соответствии с полученными данными изучаемый дипептид теоретически может проникать через ГЭБ.

Целью данного фрагмента работы было экспериментальное подтверждение проницаемости ГЭБ крыс для анксиолитика ГБ-115.

На основе полученных экспериментальных данных [13] рассчитаны основные фармакокинетические параметры анксиолитика в плазме крови и мозге крыс, которые представлены в табл. 3.

Из представленных в таблице данных видно, что анксиолитик быстро (в течение 0,75 ± 0,25 ч) и интенсивно проникает через ГЭБ в мозг крыс, на что указывает величина его C_{max} в ткани мозга, которая на 19 % выше по сравнению с величиной этого параметра в плазме крови, а также значительно больше величина площади под фармакокинетической кривой. По соотношению величин площадей под фармакоки-

Таблица 3

Основные фармакокинетические параметры соединения ГБ-115 в плазме и мозге крыс после перорального введения субстанции в дозе 100 мг/кг

| Параметры, размерность | Плазма | Мозг | $K_{\text{мозг/плазма}}$ |
|--------------------------|--------------|----------------|--------------------------|
| C_{max} , нг/мл | 240 ± 19,2 | 285 ± 25,65 | — |
| T_{max} , ч | 0,5 ± 0,17 | 0,75 ± 0,25 | — |
| AUC, нг/мл*ч | 92,78 ± 8,75 | 136,75 ± 11,25 | 1,45 |
| $T_{1/2}$, ч | 0,33 ± 0,03 | 0,35 ± 0,16 | — |
| MRT, ч | 5,08 ± 0,45 | 7,32 ± 0,68 | — |

нетическими кривыми в мозге и плазме крови крыс было установлено, что соединение ГБ-115 проникает через ГЭБ в мозг с коэффициентом распределения $K_{\text{мозг/плазма}} = 1,45$, что свидетельствует о высокой тропности анксиолитика к ткани мозга и его возможном непосредственном влиянии на внутриклеточные структуры мозга экспериментальных животных, связанные с проявлением его анксиолитического эффекта. Параметры, характеризующие процесс элиминации дипептида из мозга и плазмы крови крыс имеют близкие значения, за исключением параметра MRT, который в мозге выше, чем в плазме, что может указывать на связывание анксиолитика с клеточными структурами ткани мозга крыс и не исключает возможности его непосредственного влияния на структуры, связанные с реализацией анксиолитического действия изучаемого дипептида.

Заключение

В результате проведённых исследований установлено, что все 3 изучаемые дипептидные соединения с нейротропной активностью, представляющие собой модифицированные аналоги природных нейропептидов — ноотропный препарат ноопепт и его активный метаболит ЦПГ, антипсихотик с позитивным когнитотропным действием дилепт и селективный анксиолитик ГБ-115 обнаруживают высокую тропность к ткани мозга крыс и проникают через ГЭБ с высокими коэффициентами распределения $K_{\text{мозг/плазма}}$, что может указывать на

их непосредственное влияние на центральную нервную систему и формирование фармакологических эффектов этих соединений. В то же время для дилепта и его активного метаболита показаны отличительные особенности проникания через ГЭБ, а именно, отсутствие дозовой зависимости и меньшей величины коэффициента $K_{\text{мозг/плазма}}$ для метаболита по сравнению с неизменным препаратом, что может указывать на разный механизм транспорта этих соединений через ГЭБ: для дилепта — посредством пассивной диффузии, а для метаболита — с участием системы активных переносчиков, число которых ограничено, и защитную роль ГЭБ от проникания в мозг высоких концентраций активного продукта метаболизма дилепта.

Выводы

1. Установлено, что изучаемые дипептидные аналоги природных нейропептидов проникают через ГЭБ, имеют высокую тропность к ткани мозга крыс, что может свидетельствовать об их непосредственном влиянии на нейромедиаторные системы мозга, принимающие участие в реализации фармакологических эффектов этих препаратов.

2. Показано для дилепта и его активного метаболита отсутствие дозовой зависимости проникания этих соединений в мозг крыс, что, возможно, связано с большой дозой дилепта, высокими концентрациями образующегося активного метаболита, а также различным механизмом транспорта этих соединений через ГЭБ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жердев Владимир Павлович
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: zherdevpharm@mail.ru
 ORCID: 0000-0003-2710-7134
 SPIN-код: 2213-9592

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

Бойко Светлана Семёновна
 ORCID: 0000-0003-2177-2010
 SPIN-код: 4176-8921

к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Шевченко Роман Владимирович
 ORCID: 0000-0003-4646-7733
 SPIN-код: 1844-6202

к. м. н., научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zherdev Vladimir
Corresponding author
 e-mail: zherdevpharm@mail.ru
 ORCID: 0000-0003-2710-7134
 SPIN-code: 2213-9592

MD, professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Boyko Svetlana
 ORCID: 0000-0003-2177-2010
 SPIN-code: 4176-8921

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

Shevchenko Roman
 ORCID: 0000-0003-4646-7733
 SPIN-code: 1844-6202

PhD, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* / под ред. Миронова А.Н. — М.: Гриф и К.; 2012. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Ed by Mironov AN. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).]
2. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approach to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997;23(1-3):3–25.
3. Boiko SS, Ostrovskaya RU, Zherdev VP, et al. Pharmacokinetics of new nootropic acylprolyldipeptide and its penetration across the blood-brain barrier after oral administration. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2000;129(4):359–361. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02439270>.
4. Boiko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA, et al. Pharmacokinetics of the new potential dipeptide nootrope GVS-111 and related metabolites in rat brain. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2001; 35(9):474–476. DOI: 10.1023/A:1014082406443.
5. Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Lett.* 1996;391(1-2):149–152.
6. Gudasheva TA, Boyko SS, Ostrovskaya RU, et al. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and similarity to endogenous neuropeptide cycloprolylglycine. *Europ. J. Drug Metabol. and Pharmacokin.* 1997;22(3):245–252. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03189814>.
7. Prasad C. Bioactive cyclic dipeptides. *Peptides.* 1995;16(1):151–164. DOI: [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(94\)00017-Z](https://doi.org/10.1016/0196-9781(94)00017-Z).
8. Van Hoff H, editor. *Nootropil*. 4-th ed. Brussels: UCB Pharmaceutical Division; 1980.
9. Островская Р.У., Ретюнская М.В., Гузевых Л.С., и др. Трипептоидный аналог нейротензина дилепт сочетает нейролептическую активность с положительным мнемотропным действием // *Эксп. и клин. фармакол.* 2005;68(1):3–6. [Ostrovskaya RU, Retyunskaya MV, Guzevatykh LS, et al. Dilept: a tripeptoid neurotensin analog combining neuroleptic activity with positive mnemotropic action. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2005;68(1):3–6. (In Russ).]
10. Горелов П.И., Островская Р.У., Сазонова Н.М. Оценка прогностического эффекта дилепта и его основного метаболита, ГЗР-125, в тесте распознавания объектов у крыс // *Эксп. и клин. фармакол.* 2013;76(7):3–5. [Gorelov PI, Ostrovskaya RU, Sazonova NM. The Study of Procognitive Effect of the Potential Antipsychotic, Dilept and Its Main Metabolite, GZR-125 at the Novel Objects Recognition Test in Rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2013;76(7):3–5. (In Russ).] DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-7-3-5>.
11. Жердев В.П., Бойко С.С., Месонжник Н.В., и др. Экспериментальная фармакокинетика препарата дилепт // *Эксп. и клин. фармакол.* 2009;72(3):16–21. [Zherdev VP, Boiko SS, Mesonzhnik NV, et al. Experimental pharmacokinetics of the new neurotensin-derived antipsychotic drug dilept. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009;72(3):16–21. (In Russ).] DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-3-16-21>.
12. Ganapathy ME, Prasad PD, Mackenzie B, et al. Interaction of anionic cephalosporins with the intestinal and renal peptide transporters PEPT 1 and PEPT 2. *Biochem. Biophys. Acta.* 1997;1324(2) 296–308. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(96\)00234-9](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(96)00234-9).
13. Бойко С.С., Кольванов Г.Б., Жердев В.П., и др. Экспериментальное исследование фармакокинетики триптофансодержащего дипептида ГБ-115 // *Бюлл.экспер. биол. и мед.* 2007;144(9):285–288. [Boiko SS, Kolyvanov GB, Zherdev VP, et al. Experimental study of the pharmacokinetics of a tryptophan-containing dipeptide GB-115. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2007;144(9):285–288. (In Russ).] DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0319-0>.