

Фармакокинетика и нейротропные эффекты цикло-*L*-пролилглицина и его модифицированных аналогов

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

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

Аннотация. В обзоре представлены результаты исследований фармакокинетики, метаболизма, биодоступности для ЦНС и нейротропной активности нового дипептида цикло-*L*-пролилглицина (ЦПГ) и его модифицированных аналогов. Показано, что фармакологически активный метаболит ноотропного препарата ноопепт – цикло-*L*-пролилглицин является эндогенным дипептидом, представляет собой фрагмент концевой трипептида инсулиноподобного фактора роста нервов IGF-1. В настоящее время большое внимание уделяется разработке модифицированных аналогов ЦПГ, энзиматически более устойчивых, лучше проникающих через ГЭБ и высокоэффективных при использовании в микромолярных дозах. ЦПГ проявляет нейропротективную активность при ишемически-гипоксических и других повреждениях головного мозга, улучшает нарушенные когнитивные функции; кроме того, он обладает комплексом других фармакологических эффектов. В связи с вышеизложенным ЦПГ можно рассматривать не только, как потенциальное лекарственное средство, но и как базисную структуру для разработки новых нейротропных лекарственных средств – аналогов ЦПГ с улучшенными фармакокинетическими свойствами, большей энзиматической стабильностью и более высокой биодоступностью для ЦНС.

Ключевые слова: фармакокинетика; цикло-*L*-пролилглицин (ЦПГ) и его аналоги; энзиматическая стабильность; биодоступность для ЦНС; нейротропная активность

Для цитирования:

Бойко С. С., Жердев В. П., Колясникова К. Н. Фармакокинетика и нейротропные эффекты цикло-*L*-пролилглицина и его модифицированных аналогов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(2):36–41. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-36-41>

Поступила: 18 июля 2021 г. **Принята:** 13 августа 2021 г. **Опубликована:** 10 ноября 2021 г.

Pharmacokinetics and neurotropic effects of cyclo-*L*-prolylglycine and its modified analogues

Boyko SS, Zherdev VP, Kolyasnikova KN

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The review presents the results of studies on the pharmacokinetics, metabolism, and bioavailability of new neurotropic dipeptide cyclo-*L*-prolylglycine (CPG) and their pharmacological activity. It was shown that the pharmacologically active metabolite of the nootropic drug noopept cyclo-*L*-prolylglycine (CPG) is an endogenous dipeptide, it is a fragment of the terminal Tripeptide of the insulin-like nerve growth factor IGF-1. Much attention is paid both in Russia and abroad to the development of modified CPG analogues with improved pharmacokinetic properties, enzymatically more stable, better penetrating the BBB, and highly effective when used in micromolar doses. CPG shows neuroprotective activity in ischemic-hypoxic and other brain injuries, in addition, it has a complex of other pharmacological effects and therefore CPG can be considered not only as a potential drug, but also as a basic structure for the development of new neurotropic drugs – analogs of CPG with improved pharmacokinetic properties, greater enzymatic resistance and higher bioavailability for the central nervous system.

Keywords: pharmacokinetics; dipeptide cyclo-*L*-prolylglycine (CPG) and its analogues; enzymatic stability; bioavailability for the Central nervous system; neurotropic effects

For citations:

Boyko SS, Zherdev VP, Kolyasnikova KN. Pharmacokinetics and neurotropic effects of cyclo-*L*-prolylglycine and its modified analogues. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(2):36–41. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-2-36-41>

Received: July 18, 2021. **Accepted:** August 13, 2021. **Published:** November 10, 2021

Введение / Introduction

В настоящее время разработка нейротропных лекарственных средств для лечения нейропсихических заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций вследствие ишемии, гипоксических повреждений головного мозга, инсультов, нарушения мозгового кровообращения, а также возрастных заболеваний, связанных с естественным старением организма и увеличением продолжительности жизни (болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др.), является актуальной проблемой, которая разрабатывается длительное время в России и за рубежом. Особое внимание уделяется разработке модифицированных аналогов эндогенного дипептида цикло-*L*-пролилглицина, обладающего нейропротективным и ноотропным эффектами. В обзоре представлены основные данные литературы по разработке новых перспективных лекарственных

средств (ЛС) – модифицированных аналогов ЦПГ, их фармакокинетике, проницаемости через ГЭБ и нейропротективной активности.

Разработка направления в России / Development of the project in Russia

Изучение фармакокинетики новых лекарственных препаратов особенно актуально для пептидных лекарственных средств из-за их энзиматической нестабильности и короткого периода полусуществования в неизменённом виде. В связи с этим наиболее перспективным направлением является разработка новых нейротропных лекарственных средств на основе коротких фрагментов природных нейропептидов из-за их большей энзиматической стабильности и лучшей биодоступности для ЦНС. Основными фармакокинетическими параметрами, наиболее значимыми для

нейротропных ЛС дипептидной структуры, являются период полувыведения и биодоступность для ЦНС. Период полувыведения — $T_{1/2}$ — время, в течение которого изучаемое соединение находится в организме в неизменённом виде позволяет оценить энзиматическую устойчивость изучаемого дипептида. Второй параметр — биодоступность для ЦНС ($F_{\text{мозг/плазма}}$) рассчитывается по соотношению площадей под фармакокинетическими кривыми «концентрация—время» мозг/плазма, даёт возможность оценить количество изучаемого соединения, поступившего в мозг. Эти параметры позволяют оценить перспективность разработки нового изучаемого дипептида как потенциального лекарственного средства.

Новый дипептид циклической структуры — цикло-*L*-пролилглицин (ЦПГ) был впервые обнаружен в мозге крыс при изучении фармакокинетики ноотропного препарата ноопепт, который представляет собой этиловый эфир *N*-фенилацетил-*L*-пролилглицина, в качестве его активного метаболита; при этом было показано, что в мозге крыс он определяется в более высокой концентрации по сравнению с плазмой, имеет продолжительный период полувыведения [1, 2], что свидетельствует о его энзиматической устойчивости и высокой тропности к ткани мозга крыс. Кроме того, величина площади под фармакокинетической кривой в мозге была на 39 % выше по сравнению с аналогичным параметром в плазме крови крыс, что свидетельствует о хорошей абсорбции ЦПГ тканью мозга крыс, высокой тканевой биодоступности мозга к этому нейропептиду и о его возможном связывании с внутриклеточными структурами мозга этих животных. Затем ЦПГ был идентифицирован как эндогенное соединение в мозге экспериментальных животных, и определено его количественное содержание в мозге беспородных крыс, которое составило 2,8 нМ/1 г влажной массы мозга этих животных [3, 4]. Показана методами ГЖХ-ВЭЖХ-масс-спектрометрии идентичность метаболита ноопепта и эндогенного соединения циклической структуры дипептида ЦПГ [3, 4]. Кроме того, в работах зарубежных учёных показано эндогенное происхождение ЦПГ — он является продуктом метаболического превращения и циклизации концевого трипептида инсулиноподобного фактора роста нервов IGF-1 [5]. При изучении фармакологической активности ЦПГ было показано, что он обладает ноотропной [6], антигипоксической [7], анксиолитической [8], нейропротективной [9] и другими видами фармакологической активности [10]. Ноотропная активность ЦПГ была установлена в исследованиях с использованием методов УРАИ и УРПИ при системном введении дипептида в дозах 0,1–0,5 мкг/1 г [11], которая в меньшей степени проявлялась у плохо обучающихся животных в условиях ишемии головного мозга [12]. Было показано, что ЦПГ влияет на все стадии когнитивного процесса: введение информации, консолидации, хранения и воспроизведения памятного следа, что сближает его с пираретамом, в отличие от ноопепта, который влияет на начальные фазы памяти — формирования и накопления инфор-

мации [11]. Выраженность ноотропного эффекта ЦПГ связана с его высокой биодоступностью к ткани мозга крыс, поэтому нельзя исключить возможность непосредственного влияния ЦПГ на внутриклеточные структуры головного мозга, принимающие участие в реализации его ноотропного эффекта. В ранее проведённом изучении структурной и внутриклеточной локализации ЦПГ в мозге экспериментальных животных было установлено, что в большей концентрации он определяется в нейрональной фракции коры и гипоталамуса головного мозга [13] — структурах, принимающих участие в реализации ноотропного и анксиолитического эффектов ЛС. Аналогичная локализация и внутриклеточное распределение известно и для других дипептидных ЛС [14, 15]. Нами получены экспериментальные данные, которые свидетельствуют об участии ЦПГ в проявлении других нейротропных эффектов. Так, было показано, что ЦПГ обладает выраженным антигипоксическим и анксиолитическим эффектами у беспородных крыс при его системном введении в дозах 0,5–1,0 мг/кг [16, 17]. Кроме того, при изучении этих эффектов ЦПГ у инбредных животных 2 линий была впервые показана зависимость выраженности этих эффектов от содержания ЦПГ в мозге животных разного фенотипа [17]. Так, у животных линии Balb/c содержание ЦПГ в мозге было на 39 % меньше, чем в мозге стресс-устойчивой линии Blac/57; дефицит ЦПГ приводит к меньшей стресс-устойчивости и большей степени выраженности у этих животных анксиолитического эффекта. Полученные данные указывают на возможность непосредственного участия ЦПГ в реализации анксиолитического и антигипоксического эффектов, интенсивность проявления которых связана с фенотипом мышей и с различным содержанием ЦПГ в мозге этих животных [16, 17]. Дефицит ЦПГ у стресс-неустойчивых животных линии BALB/c, возможно, приводит к изменению их поведения, нарушению когнитивных функций и реакций на гипоксию и другие внешние воздействия, а также введение лекарственных средств и фармацевтических препаратов. В то же время нельзя исключить влияние ЦПГ на рецепторные системы, связанные с проявлением изучаемых эффектов этого дипептида. Показано, что ЦПГ обладает выраженным нейропротективным действием, что является актуальным направлением психофармакологии, и отвечает потребностям современной медицины в нейропротективных лекарственных средствах с сопутствующим ноотропным эффектом. Нейропротективный эффект ЦПГ изучен нами в опытах *in vitro* и *in vivo*. В экспериментах *in vitro* с использованием клеточных структур ткани мозга показано, что ЦПГ проявляет нейропротективный эффект в концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М в условиях глутаматной эксайтотоксичности при его введении за 24 часа до воздействия глутаматом; при дальнейшем увеличении дозы ЦПГ нейропротективный эффект не только не возрастает, но даже, напротив, несколько снижается. В этих условиях эксперимента восстанавливается жиз-

неспособность от 30–70 % нервных клеток. Аналогичные результаты были получены и при использовании в качестве повреждающего агента 6-гидроксидофамина [8]. Тот факт, что нейропротективный эффект ЦПГ проявляется за 24 часа до воздействия нейротоксинами, вероятно, связан со сложным механизмом его действия и его влиянием на рецепторные структуры, принимающие участие в реализации его нейропротективного эффекта, а также его влиянием на биосинтез белка повреждённых нейронов «*de novo*» [8]. Нейропротективный эффект ЦПГ показан *in vivo* в условиях неполной глобальной церебральной ишемии головного мозга при системном введении ЦПГ, который полностью восстанавливает двигательную активность, снижает выраженность неврологических нарушений у животных с ишемией и восстанавливает жизнеспособность нервных клеток коры, гиппокампа и стриатума головного мозга экспериментальных животных [9]. В настоящее время появились данные литературы, указывающие на наличие у ЦПГ антидепрессивной активности. С использованием метода рецепторного связывания показано влияние ЦПГ на ГАМК-, глутамат-ергические рецепторы, систему BDNF, оборот катехоламинов (как норадреналина, так и серотонина) в разных структурах головного мозга, при этом показано, что влияние ЦПГ, в большей степени выражено у мышей линии BALB/c с пониженным содержанием эндогенного ЦПГ в мозге животных этой линии [18–20].

Разработка аналогов на основе ЦПГ / Development of analogs associated CPG

Учитывая полученные результаты изучения фармакокинетики ЦПГ, его высокой биодоступности для ЦНС, энзиматической устойчивости и его фармакологической активности, этот дипептид можно рассматривать не только как перспективное ЛС, но и как базисную структуру для создания его модифицированных потенциально активных аналогов. В связи с этим было перспективным на его основе создание выполняющих роль пролекарств менее полярных аналогов, энзиматически более устойчивых и биодоступных для ЦНС, способных лучше проникать через ГЭБ с последующим метаболическим превращением в ЦПГ. Поиск средств с нейротропной активностью на основе ЦПГ, как базисной структуры, проводился в отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» по 2 направлениям: первое – поиск циклических аналогов ЦПГ за счёт расширения пирролидинового цикла и сужения пиперазинового цикла молекулы ЦПГ. По этому направлению не было найдено перспективных соединений, превосходящих ЦПГ по спектру нейротропной активности, и сочетающих весь спектр фармакологических эффектов, свойственных ЦПГ, и только один из циклических аналогов – бензиловый эфир цикло-*L*-пролил-аспарагиновой кислоты по спектру нейротропных эффектов подобен ЦПГ [10]. Второе на-

правление разрабатывалось на основе ЦПГ, в результате которого был синтезирован ряд линейных аналогов ЦПГ с разными заместителями по С- и N- концам глипролинового фрагмента, из которого отобран по фармакологической активности и метаболизму замещённый дипептид – этиловый эфир *N*-фенилацетилглицил-*L*-пролин (ГЗК-111). По структуре он близок к ноопепту и отличается только последовательностью аминокислот. Исходя из этого, было сделано предположение, которое получило затем экспериментальное подтверждение о возможной трансформации молекулы ГЗК-111 в ЦПГ. Результаты изучения метаболизма ГЗК-111 в опытах *in vitro* показали, что при его инкубации с плазмой крови и мозгом крыс дипептид активно метаболизируется, в результате отщепления фенилацетильной группы превращается в ЦПГ, причём, в большей степени этот процесс выражен при инкубации с мозгом крыс [21]. Результаты изучения фармакологической активности ГЗК-111 показали наличие всех нейротропных эффектов у этого дипептида, свойственных ЦПГ, при введении меньшей дозы модифицированного аналога дипептида [10]. Полученные данные о метаболизме ГЗК-111, его нейротропном эффекте свидетельствуют о перспективности его дальнейшего фармакологического изучения и создания на его основе фармацевтического препарата с нейропротективным эффектом для терапии различных патологий головного мозга.

Разработка проблемы за рубежом / Development of the problem abroad

В настоящее время опубликованы результаты исследований фармакокинетики и биологической активности новых модифицированных аналогов ЦПГ – фармакологически активного фрагмента инсулиноподобного фактора роста нервов (IGF-1) с нейропротективной активностью, которые проводятся за рубежом. Большое внимание разработке этого направления исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов уделяется коллективом учёных Университета из Новой Зеландии, целью которых было изучение аналогов фрагментов инсулиноподобного фактора роста нервов-1 (IGF-1) и создание на их основе фармацевтических препаратов с нейропротективным действием для лечения неврологических заболеваний. Сам IGF-1 обладает нейропротективным эффектом и улучшает нарушенные функции мозга после гипоксически-ишемического и других его повреждений [22]. Нейропротективный эффект проявляется у крыс через 2 ч после гипоксического повреждения мозга, и через 6 ч после поражения мозга этот эффект не обнаруживается, что связано с элиминацией пептида из ткани мозга, а также указывает на возможность его связывания с белками и другими клеточными структурами мозга. Однако в связи с плохим прониканием через ГЭБ, большой молекулярной массой и митогенетическим потенциалом клиническое применение IGF-1 при

неврологических нарушениях ограничено [5, 22], для достижения терапевтического эффекта возможна только его внутрисосудистая инфузия. В этой связи более актуальным является разработка его аналогов с меньшей молекулярной массой и лучшей биодоступностью для ЦНС. Его аналог трипептид глицилпролилглютамат образуется из *N*-терминального конца IGF-1, однако он энзиматически нестабилен, его период полусуществования составляет от 2 до 4 мин после однократного болюсного и внутривенного введения, соответственно, у крыс, вследствие этого возможна только его внутривенная инфузия для получения стабильного и выраженного нейропротективного эффекта [5, 22]. В то же время был установлен более продолжительный период полужизни этого трипептида в спинномозговой жидкости (СМЖ) и ткани мозга — более 30 мин по сравнению с плазмой (2–4 мин), что, по-видимому, можно объяснить меньшей протеазной активностью в ЦНС по сравнению с плазмой крови [22, 23]. Экспериментально доказано, что из этого трипептида в результате его энзиматического расщепления с последующей циклизацией может образовываться циклический дипептид глицилпролин, который значительно превосходит предшественника по энзиматической устойчивости и более высокой биодоступности для ЦНС [24]. Дальнейшее модифицирование структуры было целью увеличения его липофильности для лучшей проницаемости в мозг при минимальном увеличении молекулярной массы. Были синтезированы два аналога. Аналог с метильной группой имеет более продолжительный период полувыведения, составляющий 49 и 74 мин в плазме и мозге крыс, соответственно, лучше проникает через ГЭБ и проявляет более выраженный нейропротективный эффект при повреждении мозга [25]. В последующем для улучшения биодоступности был разработан модифицированный аналог с аллильной группой — цикло-*L*-глицил-*L*-2-аллилпролин (NNZ-2591). Он ещё более стабилен и лучше преодолевает ГЭБ независимо от гипоксически-ишемического повреждения мозга. Его уровень сохранялся в СМЖ в течение 2 ч после однократного подкожного введения и определялся на протяжении 6 ч после введения. Фармакокинетические параметры и продолжительный нейропротективный эффект предполагают его исполь-

зование для лечения ишемических повреждений мозга и других неврологических нарушений [25]. Введение аллильного заместителя увеличивает липофильность молекулы, улучшает проницаемость через ГЭБ и его проникновение в СМЖ. Оба дипептида как циклоглицилпролин, так и его аналог NNZ-2591 обладают нейропротективным действием после ишемического повреждения головного мозга, однако при этом NNZ-2591 энзиматически более устойчив и лучше проникает в ЦНС [25]. В связи с лучшим прониканием в мозг этого дипептида, авторы рассматривают его как прекурсор и не исключают возможности энзиматического превращения NNZ-2591 в ЦПГ после его проникания в мозг. Установлена эффективность соединения NNZ-2591 у крыс в экспериментальной модели болезни Паркинсона при проведении доклинических исследований, его низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов, в связи с чем планируется проведение клинических испытаний будущего препарата для лечения пациентов с болезнью Паркинсона и Альцгеймера.

Заключение / Conclusion

В обзоре представлены результаты экспериментальных исследований фармакокинетики, биодоступности для ЦНС и фармакологической активности нейропептида ЦПГ и его аналогов, показаны их преимущества с позиций фармакокинетики: их энзиматическая устойчивость и высокая биодоступность для ткани мозга, что способствует лучшему проявлению их нейропротективной активности. Результаты исследований фармакокинетики позволят оптимизировать клиническое применение новых фармацевтических препаратов с нейропротективной активностью с целью достижения максимального терапевтического эффекта. В связи с вышеизложенным перспективным являются исследования по разработке нейротропных аналогов ЦПГ и созданию на их основе новых фармацевтических препаратов с нейропротективным и сопутствующим ноотропным эффектом для лечения и восстановления функций ЦНС при гипоксически-ишемических и других повреждениях головного мозга, а также естественных процессов старения и заболеваний, связанных с увеличением продолжительности жизни.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бойко Светлана Семеновна

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 in Biology, Senior Researcher of laboratory
pharmacokinetics 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

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

Zherdev Vladimir P.

e-mail: zherdevpharm@mail.ru

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

SPIN code: 2213-9592

D. Sci. in Medicine, professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Koliasnikova Ksenia N.

e-mail: kszolotova@mail.ru

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

SPIN code: 5682-2035

PhD in Biology, Research scientist of laboratory of peptide bioregulators of the Department of drug chemistry FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Бойко С.С., Жердев В.П., Гудашева Т.А., Островская Р.У. и др. Фармакокинетика дипептидного аналога пирacetama с нотропной активностью ГВС-111 и его основных метаболитов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1997;72(2):3–6. [Boyko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA, Ostrovskaya RU et al. Pharmacokinetics of dipeptide analog piracetam wich nootropic activity GWS-111 and its main metabolites. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 1997;72(2):3–6. (In Russ).].
2. Бойко С.С., Жердев В.П., Коротков С.А., и др. Фармакокинетика нового потенциального дипептидного ноотропного препарата ГВС-111 и его метаболитов в мозге крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2001;35(9):11–13. [Boyko SS, Zherdev VP, Gudasheva TA et al. Pharmacokinetics of new potential dipeptide nootrope GWS-111 and its main metabolites in rat brain. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2001;35(9):11–13. (In Russ).]. doi: 10.1023/A^10140824082406443.
3. Gudasheva TA, Boyko SS, Akparov VKh et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain. *FEBS Letters*. 1996;391(1-2):149–152. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00722-3.
4. Gudasheva TA, Boyko SS, Ostrovskaya RU, et al. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and similarlity to endogenous neuropeptide cyclo-prolylglycine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1997;22(3):245–252. DOI: 10.1007/BF03189814.
5. J Guan. Insulin-Like Growth Factor-1 and its Derivatives Potential Pharmaceutical Application for Ischemic Brain Injury. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2008;3(2):112–117. DOI: 10.2174/157488908784534630.
6. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др. Новый эндогенный дипептид циклопролилглицин подобен пирacetаму по селективности мнемотропного эффекта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;128(10):411–413. [Gudasheva TA, Ostrovskaya RU, Trofimov SS et al. New endogenous dipetide cycloprolylglicine is similar to piracetam by its mnemotropic selectivity. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1999; 128(10):411–413. (In Russ).].
7. Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Назарова П.Н. и др. Сходство цикло-пролилглицина с пирacetамом по антигипоксическому и нейропротекторному эффектам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(9):3–6. [Kolyasnikova KN, Gudasheva TA, Nasarova GA et al. Similarity of cycloprolylglycine to piracetam in antigypoxic and neuroprotective effects. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(9):3–6. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-3-6.
8. Николаев С.А., Логвинов И.О., Антипов П.И., Колясникова К.Н., Антипова Т.А. Нейропротективное действие цикло-L-пролилглицина на моделях повреждения нейрональных клеток *in vitro*. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(3):26–29. [Nikolaev SV, Logvinov IO, Antipov PI, Kolyasnikova KN, Antipova TA. Neuroprotective effect of L-cycloprolylglycine on models neuronal cells damage *in vitro*. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;(3):26–29. (In Russ).].
9. Поварнина П.Ю., Колясникова К.Н., Николаев С.В. и др. Нейропептид циклопролилглицин проявляет нейропротективную активность при системном введении на модели неполной глобальной ишемии у крыс в условиях глутаматной нейротоксичности *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(11):600–603. [Povarnina PYu, Kolyasnikova KN, Nikolaev SV et al. The neuropeptide cycloprolylglycine exhibits neuroprotective activity when administered systemically on a model of incomplete global ischemia in rats under conditions of glutamate neurotoxicity *in vitro*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(11):600–603. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-016-3241-5.
10. Колясникова К.Н. Изучение нейрохимических механизмов циклопролилглицина и создание на его основе новых нейротропных лекарственных средств. Автореферат диссертации канд. биол. наук. — Москва; 2018. [Kolyasnikova KN. Izuchenie nejrohmiicheskikh mekhnizmov cikloprolylglicina i sozdanie na ego osnove novyh nejrotroponnyh lekarstvennyh sredstv. [dissertation] Moscow; 2018.
11. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(5):66–72. [Ostrovskaya RU, Gudasheva TA, Voronina TA, Seredenin SB. The novel nootropic and neuroprotector drug noopept (GVS-111). *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(5):66–72. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-7211.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. Ischemia of the brain. Moscow: Medizina; 2001. (In Russ).].
13. Бойко С.С., Гудашева Т.А., Вичужанин М.В., Жердев В.П., Середенин С.Б. Региональная и субклеточная локализация циклопролилглицина в мозге крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;149(6):648–650. [Boiko SS, Gudasheva TA, Vichuzhanin MV, Zherdev VP, Seredenin SB. Regional and subcellular localization of cycloprolylglycine in the rat brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;149(6):648–650. (In Russ).].
14. Prasad CH, Mori M, Pierson W, et al. Development changes in the distribution of rat brain pyroglutamate aminopeptidase, a possible determinant of endogenous cyclo (HIS-PRO) concentrations. *Neurocheml Res*. 1983;8(3):389–399. DOI: 10.1007/BF00965728.
15. Prasad CH. Bioactive Cyclic Dipeptides. *Peptides*. 1995;16(1):151–164. DOI: 10.1016/0196-9781(94)00017-z.
16. Середенин С.Б., Гудашева Т.А., Бойко С.С., Ковалев Г.И., и др. Эндогенный дипептид циклопролилглицин проявляет селективную анксиолитическую активность у животных с выраженной реакцией страха. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002;133(4):417–419. [Seredenin SB, Gudasheva TA, Boyko SS, Kovalyov GI, et al. Endogenous dipeptide cycloprolylglicine shows selestivnyuyu anksioliticescuyu activity in animals with a pronounced fear reaction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002;133(4):417–419. (In Russ).].
17. Жердев В.П., Бойко С.С., Колясникова К.Н. Взаимосвязь между содержанием психофармакологического средства циклопролилглицина и его антигипоксическим эффектом. *Фармакокинетика и*

фармакодинамика. 2020;(1):25–29. [Zherdev VP, Boyko SS, Kolyasnikova KN. The relationship between the content of the potential psychopharmacological agent cyclo-L-prolylglycine in the brain of experimental animals and its antihypoxic effect. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):25–29. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-25-29/

18. Шаронова И.Н., Букалова Ю.В., Гудашева Т.А., Скребицкий В.Г. Влияние эндогенного нейропептида циклопролилглицина на ГАМКА-рецепторы клеток Пуркинью мозжечка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(1):42–45. [Sharonova IN, Bukalova YuV, Gudasheva TA, Skrebitsky VG. Effect of the endogenous neuropeptide cycloprolylglycine on GABA receptors of cerebellar Purkinje cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(1):42–45. (In Russ).]

19. Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., и др. Антидепрессивноподобная активность аналогов циклопролилглицина и участие серотониновых, глутаматных и ГАМК-рецепторов в механизме её реализации. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019;82(6):8–15. [Abdullina AA, Vasil'eva EV, Kondrakhin EA et al. Antidepressant-Like Effects of Cycloprolylglycine Analogs and the Involvement of Serotonin-, Glutamate-, and GABA-Receptors in Their Mechanisms. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2019;82(6):8–15. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-6-8-15.

20. Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Ковалёв Г.И. Влияние циклопролилглицина и его аналогов на моноаминергические системы мозга мышей BALB/c. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;(1):3-10. [Abdullina AA, Vasileva EV, Kudrin VS, Narkevich VB, Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Kovalev GI. The effects of cycloprolylglycine and its analogues on brain monoaminergic systems in BALB/c mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):3–10. (In Russ).]. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-3-10.

21. Гудашева Т.А., Колясникова Н.Н., Кузнецова Е.А., Литвинова С.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А., Островская Р.У., Серединин С.Б. Этиловый эфир *N*-фенилацетил-глицил-*L*-пролина метаболизируется до цикло-*L*-пролилглицина, проявляя сходный спектр нейрорепрохотропной активности. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(11):3–8. [Gudasheva TA, Kolyasnikova KN, Kuznetsova EA, Litvinova SA, Zolotov NN, Voronina TA, Ostrovskaya RU, Seredenin SB. *N*-phenylacetyl-glycyl-*L*-proline ethyl ester converts into cyclo-*L*-prolyl-glycine showing a similar spectrum of neuropsychotropic activity. *Chemical and pharmaceutical journal*. 2016;50(11):3–8. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-11-3-8.

22. Batchelor DC, Lin H, Wen J-Y, Keven C, Van Zijl PL, Breier BH, Gluckman PD, Thomas GB. Pharmacokinetics of glycine-proline-glutamate, the *N*-terminal tripeptide of insulin-like growth factor-1, in rats. *Anal Biochem*. 2003; 323(2):156–163. DOI: 10.1016/j.ab.2003.08.032.

23. Bickerdike MJ, Thomas GB, Batchelor DC, Sirimanne ES, Leong W, Lin H, Sieg F, Wen J, Brimble MA, Harris PW, Gluckman PD. NNZ-2566: a Gly-Pro-Glu analogue with neuroprotective efficacy in a rat model of acute focal stroke. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):85–90. DOI: 10.1016/j.jns.2008.12.003.

24. Singh-Mallah G, Singh K, McMahon ChD, Harris P, Brimble MA, Thorstensen E, Guan J. Maternally Administered Cyclic Glycine-Proline increases insulin-like Growth Factor-1 Bioavailability and Novelty Recognition in Developing Offspring. *Endocrinology*. 2016;157(8):3130–3139. DOI: 10.1210/en.2016-1189.

25. Guan J, Mathai S, Harris P, Wen J-Y, Zhang R, Brimble M, Gluckman P. Peripheral administration of a novel diketopiperazine, NNZ 2591 prevents brain injury and improves somatosensory-motor function following hypoxia-ischemia in adult rats. *Neuropharmacology*. 2007;53(6):749–762. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.010.