



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЗК-111, ОБЛАДАЮЩЕГО НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.Л. Подолько, П.О. Бочков*, Р.В. Шевченко, А.А. Литвин,
Г.Б. Колыванов, В.П. Жердев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

Изучена фармакокинетика лекарственного соединения, обладающего нейропротекторной активностью, — этилового эфира N-фенилацетил-глицил-L-пролина и его метаболита цикло-L-пролилглицина в плазме крови крыс после однократного внутривенного введения в дозе 20 мг/кг. Установлено, что метаболит вдвое дольше циркулирует в системном кровотоке животных по сравнению с этиловым эфиром N-фенилацетил-глицил-L-пролина, а его концентрации в плазме крови были в 50–70 раз выше концентраций исходного соединения.

Ключевые слова: нейропротекторное лекарственное соединение, этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина, цикло-L-пролилглицин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Подолько А.Л., Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. Экспериментальная фармакокинетика лекарственного соединения ГЗК-111, обладающего нейропротекторной активностью. *Биомедицина*. 2021;17(3E):156–160. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-156-160>

Поступила 15.04.2021

Принята после доработки 24.06.2021

Опубликована 20.10.2021

EXPERIMENTAL PHARMACOKINETICS OF THE GZK-111 DRUG PREPARATION EXHIBITING NEUROPROTECTIVE ACTIVITY

Anna L. Podolko, Pavel O. Bochkov*, Roman V. Shevchenko, Alexander A. Litvin,
Gennadiy B. Kolyvanov, Vladimir P. Zherdev

Zakusov Institute of Pharmacology
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

We studied the pharmacokinetics of a drug preparation, ethyl ester of N-phenylacetyl-glycyl-L-proline, exhibiting neuroprotective activity and its metabolite cyclo-L-prolylglycine in rat blood plasma after a single intravenous administration at a dose of 20 mg/kg. The metabolite was found to circulate in the systemic bloodstream of animals twice as long as the ethyl ester of N-phenylacetyl-glycyl-L-proline, with its plasma concentrations being 50–70 times higher than those of the parent compound.

Keywords: neuroprotective drug compound, ethyl ester of N-phenylacetyl-glycyl-L-proline, cyclo-L-prolylglycine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Podolko A.L., Bochkov P.O., Shevchenko R.V., Litvin A.A., Kolyvanov G.B., Zherdev V.P. Experimental Pharmacokinetics of the GZK-111 Drug Preparation Exhibiting Neuroprotective Activity. *Journal Biomed*. 2021;17(3E):156–160. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-156-160>

Submitted 15.04.2021
Revised 24.06.2021
Published 20.10.2021

Введение

Перспективными нейропротекторами, обладающими низкой иммуногенностью и высокой физиологической активностью, являются пептиды [2]. Исходя из структуры их разделяют на две группы: полипептидные комплексы, выделенные из мозга крупного рогатого скота или свиней, и короткие синтетические пептиды [5]. Класс коротких синтетических пептидов представляет особый интерес благодаря отсутствию побочных эффектов и токсичности, а также низкой дозировке действующего вещества по сравнению с олигопептидами [3, 6].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезируются и исследуются различные аналоги природных нейропептидов. Так, например, сконструирован линейный, замещённый этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина (ГЗК-111), строение которого предполагает возможность превращения его в биологических средах в цикло-L-пролилглицин (ЦПГ). В опытах *in vitro* показано, что ГЗК-111 в плазме крови крыс превращается в ЦПГ и проявляет весь спектр фармакологической активности, характерный для последнего [1, 2, 4].

Целью работы являлось изучение экспериментальной фармакокинетики нового оригинального соединения ГЗК-111, обладающего

дающего нейропротекторной активностью, а также его метаболита ЦПГ после однократного внутривенного введения в экспериментах на крысах.

Материалы и методы

В работе использовали субстанции, синтезированные в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»: этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина (рис. 1а) и цикло-L-пролилглицин (рис. 1б).

Исследование проведено на половозрелых беспородных крысах-самцах массой тела 180–220 г. Животные содержались в лабораторном виварии при 20–22°C, относительной влажности воздуха 45–65%, имели постоянный доступ к корму и воде. Эксперименты проводили в соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Изучение фармакокинетики ГЗК-111 в плазме крови крыс проводили после внутривенного (в/в) введения раствора фармацевтической субстанции в дозе 20 мг/кг в воде дистиллированной с добавлением 1 капли твина-80. Содержание ГЗК-111 и ЦПГ определяли в плазме крови до введения исследуемого вещества (контроль) и через 0,08; 0,25;

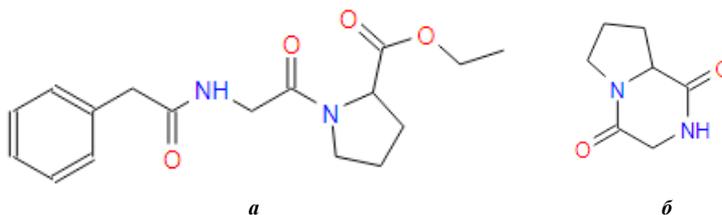


Рис. 1. Структурная формула ГЗК-111 (а) и ЦПГ (б).
Fig. 1. Skeletal formula of GZK-111 (a) and CPG (b).

0,5; 1; 2; 3 и 4 ч после введения. Образцы крови крыс получали после декапитации животных. На каждую дискретную точку приходилось по 5 животных.

Количественное определение соединений ЦПГ и ГЗК-111 в плазме крови проводили с использованием совмещённой системы высокоэффективного жидкостного хроматографа Ultimate 3000 («Thermo Scientific», США), с масс-селективным детектором типа тройной квадруполь модели TSQ Altis («Thermo Scientific», США).

Результаты и их обсуждение

Фармакокинетические кривые ГЗК-111 и ЦПГ в плазме крови крыс после однократного в/в введения ГЗК-111 в дозе 20 мг/кг представлены на рис. 2. Поскольку на каждую временную точку приходилось по 5 животных, результирующая кривая построена по усреднённым концентрациям. Следует отметить, что в анализируемых пробах исследуемое вещество определялось в крайне незначительных количествах. Из рисунка видно, что ГЗК-111 быстро вы-

водится из плазмы крови животных и к 2 ч после начала эксперимента только у одного животного из пяти удалось достоверно измерить концентрацию нейропротектора.

Учитывая, что по своей структуре ГЗК-111 относится к группе коротких пептидов, можно предположить, что это вещество должно подвергаться интенсивной биотрансформации. Однако период полуэлиминации ($t_{1/2el}$) неизменённого вещества составил 0,7 ч, поэтому ГЗК-111 можно отнести к группе «долгоживущих» дипептидных веществ. Такие фармакокинетические параметры, как $t_{1/2el}$ и среднее время удерживания вещества в организме (MRT — 0,8 ч), указывают на достаточно долгое нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Кажущаяся максимальная концентрация (C_0) в плазме крови составила 0,26 нг/мл.

При проведении хромато-масс-спектрометрического анализа в образцах плазмы крови крыс обнаружено вещество, соответствующее предполагаемому метаболиту цикло-L-пролилглицину с отношением

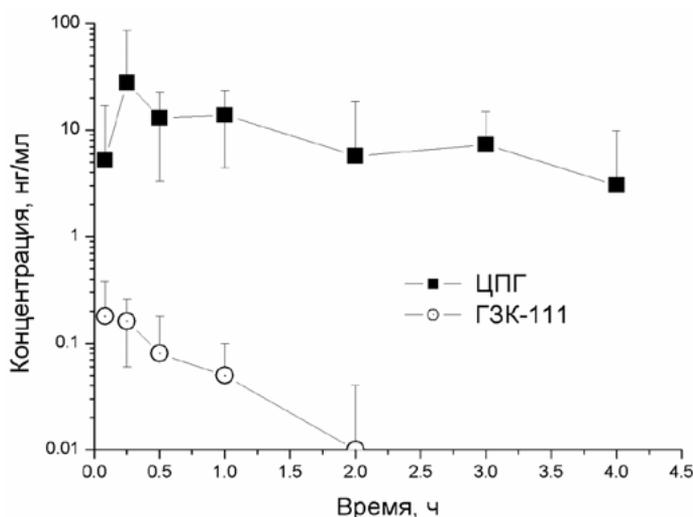


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые ГЗК-111 и ЦПГ в плазме крови крыс после однократного внутривенного введения в дозе 20 мг/кг.

Fig. 2. Average pharmacokinetic curves of GZK-111 and CPH in rat blood plasma after a single intravenous injection at a dose of 20 mg/kg.

массы к заряду $m/z=155$. Из рис. 2 видно, что ЦПГ детектировался на всём протяжении эксперимента, и его концентрации в плазме крови были в 50–70 раз выше концентраций исходного соединения. Метаболит достигает максимальных значений через 0,25 ч после введения ГЗК-111. При этом максимальная концентрация в плазме крови составила 27,93 нг/мл. Величина $t_{1/2}$ метаболита составила 1,4 ч, что в два раза больше, чем для неизменённого соединения. Подтверждением более длительного пребывания ЦПГ в системном кровотоке и, следовательно, в органе-ми-

шени является значение MRT метаболита, равное 2,1 ч.

Выводы

Изучена фармакокинетика нового, оригинального нейропротекторного лекарственного соединения ГЗК-111 и его метаболита ЦПГ в плазме крови крыс после однократного внутривенного введения в дозе 20 мг/кг. Определены основные фармакокинетические параметры. Установлено, что метаболит определяется в значительно больших количествах и вдвое дольше циркулирует в системном кровотоке животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Антипова Т.А., Колясникова К.Н., Волкова Ю.С., Антипов П.И., Кузнецова Е.А., Николаев С.В. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых замещённых глипролинов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;3:31–36. [Antipova T.A., Kolyasnikova K.N., Volkova Yu.S., Antipov P.I., Kuznetsova E.A., Nikolaev S.V. Neuroprotectornye svoystva *in vitro* novykh zameshchennykh gliprolinov [Neuroprotective properties of novel substituted glyprolines *in vitro*]. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;3:31–36. (In Russian)]. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10021.
2. Гудашева Т.А., Колясникова 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*. 2017;50(11):705–710. [Gudasheva T.A., Kolyasnikova K.N., Kuznetsova E.A., et al. Etilovyy efir *N*-fenilatsetil-glicil-*L*-prolina metaboliziruetsya do tsiklo-*L*-prolylglicina, proyavlyaya skhodnyy spektr neyropsikhotropnoy aktivnosti [N-phenylacetyl-glycyl-*L*-proline ethyl ester converts into cyclo-*L*-prolylglycine showing a similar spectrum of neuropsychotropic activity]. *Chemistry and Pharmaceutical Journal*. 2017;50(11):705–710. (In Russian)]. DOI: 10.1007/s11094-017-1516-4
3. Жуйкова С.Е. Глипролины — регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегративная физиология*. 2020;1(4):303–316. [Zhuikova S.E. Gliproliny — regulatorynye peptidy s integrativnym deystviem [Glyprolines: Regulatory peptides with an integrative action]. *Integrative Physiology*. 2020;1(4):303–316. (In Russian)]. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316.
4. Николаев С.В., Логвинов И.О., Колясникова К.Н., Кузнецова Е.А., Антипов П.И., Антипова Т.А. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых глипролинов, замещённых по *N*-концу. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;2:4–10. [Nikolaev S.V., Logvinov I.O., Kolyasnikova K.N., Kuznetsova E.A., Antipov P.I., Antipova T.A. Neuroprotectornye svoystva *in vitro* novykh gliprolinov, zameshchennykh po *N*-kontsu [In vitro neuroprotective activity of analogues of N-terminus substituted glyprolines]. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020;2:4–10. (In Russian)]. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-4-10.
5. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–177. [Khavinson V.Kh. Lekarstvennyye peptidnyye preparaty: proshloe, nastoyashee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):165–177. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
6. Apostolopoulos V., Bojarska J., Chai T.-T. A global review on short peptides. *Frontiers and Perspectives Molecules*. 2021;26:430. DOI: 10.3390/molecules26020430.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Подолько Анна Леонидовна, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

e-mail: podolko.a.l@gmail.com

Бочков Павел Олегович*, к.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

e-mail: bok-of@yandex.ru

Шевченко Роман Владимирович, к.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

e-mail: rnm.shev@gmail.com

Литвин Александр Алексеевич, д.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

Кольванов Геннадий Борисович, д.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

e-mail: 7822535@mail.ru

Жердев Владимир Павлович, д.м.н., проф., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Anna L. Podolko, Zakusov Institute of Pharmacology;

e-mail: podolko.a.l@gmail.com

Pavel O. Bochkov*, Cand. Sci. (Biol.), Zakusov Institute of Pharmacology;

e-mail: bok-of@yandex.ru

Roman V. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Zakusov Institute of Pharmacology;

e-mail: rnm.shev@gmail.com

Alexander A. Litvin, Dr. Sci. (Biol.), Zakusov Institute of Pharmacology;

e-mail: litbiopharm@yandex.ru

Gennadiy B. Kolyvanov, Dr. Sci. (Biol.), Zakusov Institute of Pharmacology;

e-mail: 7822535@mail.ru

Vladimir P. Zherdev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology;

e-mail: zherdevpharm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author