ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЗАМЕЩЕННОГО ГЛИПРОЛИНА ГЗК-111, ПРЕДШЕСТВЕННИКА ЦИКЛОПРОЛИЛГЛИЦИНА

К.Н. Колясникова¹, Е.А. Кузнецова¹, Т.А. Гудашева¹, С.Б. Середенин²

¹Отдел химии лекарственных средств,

²Отдел фармакогенетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-188

E-mail: kszolotova@mail.ru

Цикло-пролилглицин (ЦПГ), ранее сконструированный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова как дипептидный топологический аналог классического ноотропа пирасетама, был обнаружен нами в мозге крыс в качестве физиологического соединения [1]. Открытие ЦПГ было подтверждено зарубежными исследователями, которые показали, что его эндогенным предшественником является *N*-концевой трипептид H-Gly-Pro-Glu-OH инсулиноподобного фактора роста 1 [2]. Для ЦПГ в экспериментах *in vivo* были выявлены ноотропный, анксиолитический, антигипоксический, нейропротекторный, антидепрессивный и анальгетический эффекты. В экспериментах *in vitro* было показано, что он способен оказывать положительное модулирующее действие на глутаматные AMPA-рецепторы и усиливать синтез мозгового нейротрофического фактора (BDNF). В связи с последним нами было высказано [3, 4] предположение о его BDNF-ергическим механизме действия.

Целью данной работы было создание пролекарства, способного превращаться в ЦПГ *in vivo*. Нами сконструирован и синтезирован замещенный дипептид, этиловый эфир *N*-фенилацетилглицил-*L*-пролина (*N*-Phac-Gly-*L*-Pro-OEt, ГЗК-111) и изучены его фармакологические эффекты. В батарее валидированных тестов показано, что при внутрибрюшинном введении в диапазоне доз 0,1–10 мг/кг ГЗК-111 проявляет комплекс фармакологических эффектов, характерных для ЦПГ, при этом его активность сохраняется при пероральном введении (10 и 30 мг/кг). Также показано превращение ГЗК-111 в циклопролилглицин *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, полученный линейный замещенный глипролин ГЗК-111 может рассматриваться как терапевтически потенциальный для комплексного лечения психиатрических патологий, включающих тревожные, депрессивные расстройства и нарушения когнитивных функций.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-015-00102).

Литература

- [1] T.A. Gudasheva, S.S. Boyko, V.Kh Akparov et al., FEBS Letters, 1996, 391(1–2), 149–152.
- [2] J. Guan, P. Gluckman, P. Yang, et al., Scientific reports, 2015, 4, 4388.
- [3] Т.А. Гудашева, В.В. Григорьев, К.Н. Колясникова и др., Доклады академии наук, 2016, 471(1), 106–108.
- [4] Т.А. Гудашева, К.Н. Колясникова, Т.А. Антипова, и др., Доклады Академии наук, 2016, 469(4), 492–495.