

СИНТЕЗ МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ ПРОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДОФАМИНА, СЕРОТОНИНА И ДОКСОРУБИЦИНА, СОДЕРЖАЩИХ *трет*-БУТИЛОКСИКАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППУ ИЛИ ЛАУРИНОВУЮ КИСЛОТУ

© 2020 г. В. П. Шевченко*, Л. А. Андреева, И. Ю. Нагаев, К. В. Шевченко, Н. Ф. Мясоедов

Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Курчатова, 2

*e-mail: ATRegister@mail.ru

Получена 17.04.2019, после доработки 22.05.2019, принята к публикации 23.05.2019

Впервые синтезированы предшественники для получения меченных тритием *Woc*-Gly-Pro-DOPA, *Woc*-Gly-Pro-Srt, *LA*-Gly-Pro-DOPA, *LA*-Gly-Pro-Srt, *Woc*-Pro-DOPA, *Woc*-Pro-Srt, *Woc*-Gly-Pro-Dox, *LA*-Gly-Pro-Dox, *Woc*-Pro-Dox. Для введения трития использованы *N*-защищенные *трет*-бутилоксикарбонильной группой или лауриновой кислотой производные дегидропролина. Предложенный подход позволял получать меченые соединения с высоким выходом и молярной радиоактивностью. Предложена новая методика очистки нерастворимых в воде соединений с использованием твердофазной экстракции.

Ключевые слова: синтез, тритий, дофамин, серотонин, доксорубицин, производные пептидов

DOI: 10.31857/S0033831120030090

Существует известная проблема доставки биологически активного вещества (лекарства) в орган-мишень, т.е. непосредственно в те ткани организма, которые необходимо лечить [1–3]. Актуальность подобной задачи связана с тем, что это позволяет уменьшить дозу, используемую для лечения, что, в свою очередь, уменьшает негативные последствия, связанные с воздействием препарата на здоровые ткани организма. Нередко для этого препарат заключают в капсулы, в липосомы, используют смеси этих соединений с различными протекторами, например, антиоксидантами, но это не всегда приводит к решению поставленной проблемы [4–9]. В этом плане интересна работа [10], где в качестве пролекарства предлагается синтез биологически активного соединения с пептидным фрагментом. Смысл этого решения в плане обозначенной выше проблемы заключался в том, что пептидный фрагмент гидролизует с высвобождением биологически активного соединения в клетках мишени, что вызывает необходимый клеточный ответ.

Преимуществом использования аминокислотного или пептидного фрагмента также является увеличение устойчивости биологически активного соединения в физиологических жидкостях и тканях живого организма. Например, устойчивость биогенных аминов повышается, если аминогруппу превратить в амидную. Амино- и карбоксипептидазы в экспериментах *in vitro* хуже гидролизуют такие связи. *Z*-Gly-Pro-DOPA, *Z*-Gly-Pro-Srt, *Woc*-Gly-Pro-DOPA, *Woc*-Gly-Pro-Srt, *LA*-Gly-Pro-DOPA оказались устойчивы в присутствии лейцинаминопептидазы и карбоксипептидазы (*Z* – бензилоксикарбонильная группа, *Woc* – *трет*-бутилоксикарбонильная группа, DOPA – дофамин, Srt – серотонин, LA – лауриновая кислота) [11].

Кроме того, разные заместители, конденсированные с биогенными аминами, изменяют способность таких соединений преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Влияние строения вещества на преодоление ГЭБ исследовалось с привлечением большого массива данных, имеющих в научной литературе. На основании этих

Таблица 1. Расчетные данные по распределению производных доксорубина (Dox), DOPA, серотонина между кровью и тканями мозга

Соединение	$AUC_{\text{мозг}}/AUC_{\text{кровь}}$
Woc-Gly-Pro-DOPA	0.085
Z-Gly-Pro-DOPA	0.059
LA-Gly-Pro-DOPA	0.436
Woc-Pro-DOPA	0.129
Z-Pro-DOPA	0.089
Woc-Gly-Pro-Srt	0.079
Z-Gly-Pro-Srt	0.054
LA-Gly-Pro-Srt	0.427
Woc-Pro-Srt	0.120
Z-Pro-Srt	0.081
Woc-Gly-Pro-Dox	0.019
Z-Gly-Pro-Dox	0.013

данных разработаны подходы, позволяющие получить некоторые представления о влиянии природы соединения на содержание его в мозге живого организма ($AUC_{\text{мозг}}$), если известно содержание этого соединения в крови ($AUC_{\text{кровь}}$) (табл. 1) [12, 13].

Предварительный вывод, который можно сделать из этих расчетов, A-Gly-Pro-DOPA и A-Gly-Pro-Srt, A-Pro-DOPA и A-Pro-Srt, A-Gly-Pro-Dox, где фрагмент А – Z или Woc, соединения с Woc-защитой имеют некоторое преимущество перед соединениями с Z-защитой по преодолению ГЭБ. Если же в этих соединениях фрагмент А – остаток жирной кислоты, то расчетное количество $AUC_{\text{мозг}}$ возрастает, по сравнению с $AUC_{\text{кровь}}$, в 4–5 раз.

В данной работе искомый препарат получали конденсацией Woc-Gly-Pro или Woc-Pro с дофамином, серотонином или доксорубином, которые играют важную роль в жизнедеятельности организма. Дофамин и серотонин оказывают большое влияние на процессы, идущие в мозге и в крови живых существ. Их избыток или недостаток могут катастрофически повлиять на функционирование различных органов и тканей [14, 15]. Использование пептидных производных этих соединений может обеспечить более стабильное содержание их в мозге и крови, а также способствовать более эффективному проникновению через ГЭБ [14, 15]. Получение пептидных производных доксорубина позволит использовать его токсические свойства только в опухолях при минималь-

Таблица 2. Времена удерживания Woc-Gly-Pro-DOPA, Woc-Gly-Pro-Srt, LA-Gly-Pro-DOPA, LA-Gly-Pro-Srt, Woc-Pro-DOPA, Woc-Pro-Srt, Woc-Gly-Pro-Dox, LA-Gly-Pro-Dox, Woc-Pro-Dox

Соединение	Времена удерживания, мин (градиент)
Woc-Gly-Pro-DOPA	4.46 (30–100); 6.26 (0–100) ^a
Woc-Gly-Pro-Srt	4.74 (30–100); 8.37 (0–100)
LA-Gly-Pro-DOPA	9.31 (30–100); 8.04 (50–100)
LA-Gly-Pro-Srt	8.12 (50–100); 11.25 (30–100)
Woc-Pro-DOPA	4.75 (30–100)
Woc-Pro-Srt	5.11 (30–100)
Woc-ΔPro-DOPA	4.69 (30–100)
Woc-ΔPro-Srt	5.05 (30–100)
Woc-Gly-Pro-Dox	9.11 (30–100)
Woc-Pro-Dox	9.25 (30–100)
LA-Gly-Pro-Dox	10.81 (50–100)

^a 0.1% CH₃COOH-ацетонитрил.

ном ущербе для здоровых тканей организма человека [1–3].

Целью данной работы является синтез меченых тритием Woc-Gly-Pro-DOPA, Woc-Gly-Pro-Srt, LA-Gly-Pro-DOPA, LA-Gly-Pro-Srt, Woc-Pro-DOPA, Woc-Pro-Srt, Woc-Gly-Pro-Dox, LA-Gly-Pro-Dox, Woc-Pro-Dox.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Катализаторы, реагенты и растворители – коммерческие препараты. Woc-Gly-Pro-DOPA, Woc-Gly-Pro-Srt, LA-Gly-Pro-DOPA синтезированы по методике [11]. Синтез LA-Gly-Pro-Srt, Woc-Pro-DOPA, Woc-Pro-Srt, а также соединений, содержащих дегидропролин, проводили по методам [16, 17]. Исходные и конечные продукты охарактеризованы с использованием метода ВЭЖХ и масс-спектрометрии. Анализ проводили на хроматографе Милихром А-02 с использованием колонки ProntoSIL-120-5-C18 AQ DB-2003 (2×75 мм, размер частиц 5 мкм) в градиенте метанола в 0.1%-ной уксусной кислоте. Скорость подачи элюента – 0.2 мл/мин, длины волны 210 нм (табл. 2). Препараты очищали методом ВЭЖХ (табл. 3).

Как видно из приведенных данных (табл. 3), проблемы отделения дофамина, серотонина или доксорубина от конечных продуктов не будет. Время удерживания в аналогичных условиях анализа у доксорубина 5.08 (30–100), 9.78 мин (10–100), у серотонина – 4.86 мин (0–100), у дофамина – 0.99 мин (0–100, 0.1% CH₃COOH-ацетонитрил).

Условия препаративной очистки меченых препаратов приведены в табл. 3.

Синтез меченых соединений с использованием меченых реагентов проводили по методикам, применяемым для синтеза немеченых пептидов [18].

Оптимизацию введения трития проводили по методикам [19]. Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике LKB1215 с эффективностью регистрации трития около 30% в диоксановом сцинтилляторе. Для сбора и обработки хроматографических данных использовали систему МультиХром 1.5 (ЗАО “Амперсэнд”, Россия).

Синтез Вос-[³H]Pro, Вос-[³H]Pro-DOPA, Вос-[³H]Pro-Srt. *а.* В раствор 7 мг Вос-ΔPro (ΔPro – дигидропролин) в 0.15 мл этилацетата вносили 7 мг 5% PdO/BaSO₄. Смесь замораживали жидким азотом и вакуумировали до 0.1 Па. Напускали 70%-ный газообразный тритий (давление 400 гПа) и при комнатной температуре перемешивали раствор 1.5 ч. Раствор вновь замораживали жидким азотом и удаляли избыточный тритий адсорбцией последнего на уране, с последующим вакуумированием. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (3×1 мл). Лабильный тритий удаляли упариванием реакционной смеси с метанолом (3×3 мл). Анализ проводили на хроматографе Милихром А-02. Выход Вос-[³H]Pro 82% (48 Ки/ммоль).

б. В раствор 6 мг Вос-ΔPro-DOPA (Вос-ΔPro-Srt) в 0.15 мл метанола вносили 8 мг 5% PdO/BaSO₄. Смесь замораживали жидким азотом и вакуумировали до 0.1 Па. Напускали 70%-ный газообразный тритий (давление 400 гПа), и при комнатной температуре перемешивали раствор 1.5 ч. Затем избыточный и лабильный тритий, а также катализатор удаляли, как описано выше. Анализ Вос-[³H]Pro-DOPA (Вос-[³H]Pro-Srt) проводили на хроматографе Милихром А-02. Выход Вос-[³H]Pro-DOPA и Вос-[³H]Pro-Srt 43.5 и 54.4% соответственно. Молярная активность 27 и 26 Ки/ммоль соответственно.

Синтез Вос-Gly-[³H]Pro и LA-Gly-[³H]Pro. *а.* В раствор 6 мг Вос-Gly-ΔPro в 0.15 мл этилацетата вносили 8 мг 5% PdO/BaSO₄, замораживали жидким азотом и вакуумировали до 0.1 Па. Напускали 70%-ный газообразный тритий (давление 400 гПа) и при комнатной температуре перемешивали раствор 2 ч. Затем избыточный и

Таблица 3. Условия очистки и времена удерживания меченных тритием препаратов^а

Соединение	Система	Время удерживания, мин
Вос-[³ H]Pro	I	18.8
Вос-[³ H]Pro-DOPA	I	18.1
Вос-[³ H]Pro-Srt	I	18.4
Вос-[³ H]Pro-Dox	I	23.4
Вос-Gly-[³ H]Pro	I	15.0
LA-Gly-[³ H]Pro	II	13.5
Вос-Gly-[³ H]Pro-DOPA	III	9.42
Вос-Gly-[³ H]Pro-Srt	III	10.1
Вос-Gly-[³ H]Pro-Dox	III	20.1
LA-Gly-[³ H]Pro-DOPA	II	13.9
LA-Gly-[³ H]Pro-Srt	II	14.3
LA-Gly-[³ H]Pro-Dox	II	29.3

^а Колонка 8×150 мм, Kromasil 100C18 7 мкм; элюент А: метанол–вода–AcOH–ТФУ (система I: 20:80:0.1:0.01; система II: 70:30:0.1:0.01; система III: 40:60:0.1:0.01); элюент Б: метанол; линейный градиент от 0% Б до 100% Б за 30 мин, скорость потока 2 мл/мин.

лабильный тритий, а также катализатор удаляли, как описано выше. Анализ Вос-Gly-[³H]Pro проводили на хроматографе Милихром А-02 с использованием колонки ProntoSIL-120-5-C18 AQ DB-2003 (2×75 мм, размер частиц 5 мкм), градиент – от 0 до 100% В за 12.5 мин: система А – 0.1% CH₃COOH, В – ацетонитрил, время удерживания 5.76 мин. Выделение меченого соединения проводили ВЭЖХ в системе I (табл. 3). Выход препарата 92% (48 Ки/ммоль).

В аналогичных условиях проводили введение трития в LA-Gly-ΔPro. Очистку проводили в системе II (табл. 3). Выход LA-Gly-[³H]Pro 90% (41 Ки/ммоль).

Синтез Вос-[³H]Pro-DOPA, Вос-[³H]Pro-Srt, Вос-[³H]Pro-Dox. *а.* При перемешивании к раствору 1.5 мг (5.5 мкмоль) Вос-[³H]Pro в 1 мл хлороформа при комнатной температуре прибавляли 1.4 мг 1-оксibenзотриазола и 2.1 мг (10 мкмоль) дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК). Через 10 мин прибавляли 5 мкл Et₃N и добавляли раствор 1 мг (5.2 мкмоль) DOPA в 0.3 мл диметилформамиде (DMF). Перемешивание продолжали еще 16 ч. DMF удаляли лиофилизацией. Анализ проводили на хроматографе Милихром А-02 в градиенте 0.1% CH₃COOH–ацетонитрил от 0 до 100% за 12.5 мин. Время удерживания Вос-[³H]Pro-DOPA –

6.26 мин. Выделение Вос-[³H]Pro-DOPA проводили в системе I (табл. 3). Выход Вос-[³H]Pro-DOPA 73% (48 Ки/ммоль).

б. В аналогичных условиях проводили получение Вос-[³H]Pro-Srt и Вос-[³H]Pro-Dox. Выход Вос-[³H]Pro-Srt и Вос-[³H]Pro-Dox 58% и 45% соответственно, молярная активность обоих препаратов 48 Ки/ммоль.

Синтез Вос-Gly-[³H]Pro-DOPA, Вос-Gly-[³H]Pro-Srt, Вос-Gly-[³H]Pro-Dox, LA-Gly-[³H]Pro-DOPA, LA-Gly-[³H]Pro-Srt, LA-Gly-[³H]Pro-Dox. а. 1 мг (3.8 мкмоль) Вос-Gly-[³H]Pro, 0.5 мг (3.8 мкмоль) 1-оксибензотриазола и 1.1 мг (5 мкмоль) ДЦГК в 0.3 мл DMF перемешивали 20 мин при комнатной температуре, затем прибавляли 20 мкл Et₃N и проводили конденсацию с 1.5 мг DOPA в течение 16 ч. Очистку проводили в системе III (табл. 3). Выход Вос-Gly-[³H]Pro-DOPA 80% (48 Ки/ммоль).

б. В аналогичных условиях проводили получение Вос-Gly-[³H]Pro-Srt и Вос-Gly-[³H]Pro-Dox. Выход Вос-Gly-[³H]Pro-Srt и Вос-Gly-[³H]Pro-Dox 85 и 70%, соответственно.

в. При перемешивании к раствору 0.9 мг (2.6 мкмоль) LA-Gly-[³H]Pro в 0.15 мл DMF прибавляли 0.6 мг (2.9 мкмоль) ДЦГК. Через 10 мин прибавляли 150 мкл Et₃N и добавляли раствор 0.6 мг DOPA (3.1 ммоль) в 0.3 мл DMF. Перемешивание продолжали еще 4 ч. Затем добавляли 2 мл хлороформа и перемешивали ночь. Хлороформ упаривали, а DMF удаляли лиофилизацией. Остаток растворяли в этилацетате (2 мл), добавляли 1 мл воды и 0.1 мл уксусной кислоты. Суспензию разделяли центрифугированием. Водную фракцию вновь экстрагировали этилацетатом (2 мл) и центрифугировали. Органические фракции объединяли и упаривали. Анализ LA-Gly-Pro-DOPA проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Милихром А-02. Очистку проводили в системе II (табл.3). Выход LA-Gly-[³H]Pro-DOPA 46% (41 Ки/ммоль).

г. В аналогичных условиях проводили получение и очистку LA-Gly-[³H]Pro-Srt и LA-Gly-[³H]Pro-Dox. Выход LA-Gly-[³H]Pro-Srt и LA-Gly-[³H]Pro-Dox 55 и 40% соответственно, молярная активность обоих соединений 41 Ки/ммоль.

Особенности методики выделения производных доксорубина. Полученные 25–30 мг про-

изводного доксорубина (Вос-Gly-[³H]Pro-Dox, Вос-[³H]Pro-Dox и LA-Gly-[³H]Pro-Dox) растворяли в 0.5 мл метанола и наносили на 200 мг сорбента LiChroprep[®]RP-18 (15-25 мкм, Merck Art.13901), используемого в обращенно-фазовой хроматографии. Далее метанол упаривали, и сухой порошок переносили в бюкс. Затем оставшееся в реакционном сосуде вещество вновь растворяли в 0.5 мл метанола, наносили на 200 мг сорбента и высушивали. Операцию повторяли дважды. Полученные фракции LiChroprep[®]RP-18 с нанесенным на них веществом помещали в хроматографическую колонку. При этом сначала вносили сорбент с наименьшим количеством вещества, затем с все нарастающим содержанием искомого препарата, в конце наносили первую фракцию. Элюирование проводили водным метанолом с концентрацией метанола 10 (10 мл), затем 20 (10 мл), 40 (5 мл), 60 (5 мл), 80 (10 мл), 100% (10 мл). Каждую фракцию анализировали на хроматографе Милихром А-02. Доксорубиновые производные обнаружены во фракциях от 60 до 100% метанола. Наибольшее содержание вещества с Вос-защитами наблюдалось при элюировании 80% метанолом. Лауриновые производные элюировали 100%-ным метанолом. Выходы после такой очистки колебались от 70 до 80% от исходного количества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для введения трития в пролиновый остаток производных дофамина, серотонина и доксорубина можно использовать Вос-ΔPro и A-Gly-ΔPro (фрагмент А – Вос или LA).

Наименьшее количество стадий при работе с мечеными соединениями требуется при использовании A-Gly-ΔPro. В этом случае A-Gly-ΔPro в этилацетате гидрируют газообразным тритием на катализаторе и затем конденсируют с DOPA, доксорубином и Srt. Недостаток этого направления заключается в том, что фрагмент А должен быть устойчив в условиях каталитического гидрирования, т.е. в состав фрагмента А не должны входить соединения с ненасыщенными связями, или он не должен быть группой, которая может быть удалена при восстановлении, как, например, Z-защита.

Этот недостаток можно преодолеть, если ввести тритий гидрированием Вос-ΔPro-DOPA, Вос-ΔPro-Srt с последующим снятием Вос-защиты и

Таблица 4. Молярные активности производных дофамина, доксорубина и серотонина, полученные из Boc-Gly-^[3H]Pro, LA-Gly-^[3H]Pro и Boc-^[3H]Pro

Предшественник, МА, Ки/ммоль	Производное, МА, Ки/ммоль		
BocGly- ^[3H] Pro, 48	BocGly- ^[3H] Pro-DOPA, 48	BocGly- ^[3H] ProSrt, 48	BocGly- ^[3H] Pro-Dox, 48
LA-Gly- ^[3H] Pro, 41	LA-Gly- ^[3H] Pro-DOPA, 41	LA-Gly- ^[3H] Pro-Srt, 41	LA-Gly- ^[3H] Pro-Dox, 41
Boc ^[3H] Pro, 46	Boc ^[3H] Pro-DOPA, 46 (27 ^a)	Boc ^[3H] Pro-Srt, 46 (26 ^a)	Boc ^[3H] Pro-Dox, 46

^a Получены гидрированием BocΔPro-DOPA или BocΔPro-Srt в метаноле.

проведением конденсации с Z-Gly или глицином, защищенным ненасыщенной жирной кислотой. Но, во-первых, в этом случае теряется преимущество в получении меченого препарата с минимальным количеством стадий с мечеными предшественниками. Во-вторых, при тритировании двойной связи в пролине в составе Boc-ΔPro-DOPA, Boc-ΔPro-Srt включение трития будет меньше, так как в отличие от Boc-ΔPro данные соединения нерастворимы в апротонных растворителях и гидрирование приходится проводить в спирте [16, 17]. В-третьих, соединения, содержащие доксорубин, неустойчивы при гидрировании и получить Boc-^[3H]Pro-Dox таким методом нельзя.

В результате проведенной работы получены Boc-Gly-Pro-DOPA, Boc-Gly-Pro-Srt, LA-Gly-Pro-DOPA, LA-Gly-Pro-Srt, Boc-Pro-DOPA, Boc-Pro-Srt, Boc-Gly-Pro-Dox, LA-Gly-Pro-Dox, Boc-Pro-Dox, содержащие тритий в пролине (табл. 4).

Синтез меченых соединений проводили по методикам, применяемым для синтеза немеченых пептидов [18]. Специфика при воспроизводстве этих методик заключалась в том, что приходилось работать с миллиграммовыми количествами меченых соединений, при этом вклад побочных процессов возрастал. В результате выделение искомым продуктом осложнялось, и в ряде случаев требовалась повторная хроматографическая очистка, что сказывалось на конечном выходе меченого препарата. Особенно эти проблемы возникали при выделении соединений, в состав которых входил доксорубин.

Очистка производных доксорубина методом ВЭЖХ затруднена не только тем, что это соединение нерастворимо в воде, но и тем, что в результате реакции в образовавшихся продуктах присутствуют полимеры, которые необратимо адсорбируются на материале хроматографической колонки, что быстро делает ее непригодной для дальнейшего

использования. В таких случаях можно предложить следующую методику. Вещество растворяют в подходящем растворителе, смешивают с материалом, используемым в хроматографии в обращенной фазе. Затем растворитель удаляют. Это позволило полностью нанести продукты реакции даже при соотношении сорбент–вещество 10:1. Сорбент с нанесенным веществом переносят в колонку и проводят экстракцию компонентов смеси водно-метанольным раствором. Несмотря на такое небольшое соотношение фазы к количеству реакционной смеси, удавалось выделить искомый продукт (особенно в случае, если он окрашен) с высокой химической чистотой. Но даже, если продукт визуальнo не идентифицируем, можно подобрать условия экстракции, когда удастся выделить соединение с чистотой более 90%. В ряде случаев, если очищенное таким способом вещество является промежуточным продуктом, то оно может быть использовано при проведении дальнейших реакций или же доочищено далее методом ВЭЖХ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной поддержке Программ фундаментальных исследований Президиума РАН “Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий” и “Молекулярная и клеточная биология и постгеномные технологии”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семенова А.И. // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 3. С. 168.
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. // Pharmacol. Rev. 2004. Vol. 56, N 2. P. 185.

3. *Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L.* // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012. Vol. 52, N 6. P. 1213.
4. *Branco A.F., Sampaio S.F., Moreira A.C., Holy J., Wallace K.B., Baldeiras I., Oliveira P.J., Sardao V.A.* // *Cardiovasc.Toxicol.* 2012. Vol. 12, N 4. P. 326.
5. *Ikegami E., Fukazawa R., Kanbe M., Watanabe M., Abe M., Watanabe M., Kamisago M., Hajikano M., Katsube Y., Ogawa S.* // *Circ. J.* 2007. Vol. 71, N 11. P. 1815.
6. *Kratz F., Ehling G., Kauffmann H.M., Unger C.* // *Hum. Exp. Toxicol.* 2007. Vol. 26, N 1. P. 19.
7. *Lebrecht D., Geist A., Ketelsen U.P., Haberstroh J., Setzer B., Walker U.A.* // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 151, N 6. P. 771.
8. *Soldani C., Scovassi A.I.* // *Apoptosis.* 2002. Vol. 7, N 4. P. 321.
9. *Самура Б.Б.* // *Укр. мед. вестн.* 2008. Т. 12. С. 46.
10. *Huang S., Fang R., Xu J., Qiu S., Zhang H., Du J., Cai S.* // *J. Drug Targeting.* 2011. Vol. 19, N 7. P. 487.
11. *Шевченко К.В., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф.* // *Биомед. хим.* 2019. Т. 65, № 6. С. 498.
12. *Радченко Е.В., Карпов П.В., Соснин С.Б., Дябина А.С., Соснина Е.А., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С.* // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Екатеринбург, 26–30 сентября 2016 г. С. 432.
13. *Дябина А.С., Радченко Е.В., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С.* // *Докл. АН.* 2016. Т. 470, № 6. С. 720.
14. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 С.
15. *Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П.* Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен, 2007. 144 С.
16. *Шевченко В.П., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.* // *Докл. АН.* 2019. Т. 485, № 2. С. 182.
17. *Шевченко В.П., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.* // *Докл. АН.* 2019. Т. 487, № 1. С. 41.
18. *Гершкович А.А., Кибирев В.К.* Химический синтез пептидов. Киев: Наук. думка. 1992. 360 С.
19. *Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.* Меченные тритием липофильные соединения. М.: Наука. 2003. 246 С.