

ВЛИЯНИЕ КЛАТРАТНОГО КОМПЛЕКСА [3-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-2-ТИОКСО-1,3-ТИАЗОЛИДИН-4-ОН С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ] НА РОСТ И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС КРОЛИКОВ

¹Земляной Р.А., ^{1,2} Еримбетов К.Т., ¹Федорова А.В., ²Фрог Е.С., ¹Обвинцева О.В.

¹ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФНЦ животноводства – ВИЖ им. Л.К. Эрнста; ²ООО Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», Обнинск, Российская Федерация

В настоящее время весьма перспективным при разработке средств био-медицинского применения является класс соединений роданинового ряда, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина. Цель данной работы – изучение влияния нового клатратного комплекса этого типа с β -циклодекстрином на рост, развитие и физиолого-биохимический статус кроликов. Опыт проведен на 3-х группах кроликах породы Советская Шиншилла в период от 6- до 18 - недельного возраста, по 6 кроликов в каждой. В I группе (контроль) в питьевую воду вводили суспензию β -циклодекстрина в крахмальном геле; во II группе – клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с β -циклодекстрином (КК) в дозе 10 мг/кг; в III группе – этот же комплекс в дозе 20 мг/кг. Кровь для биохимических исследований брали через 71 суток после начала введения препаратов. Установлено, что введение КК в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг массы тела активирует белоксинтезирующую, креатинфосфокиназную, лактатдегидрогеназную системы, улучшает липидный профиль, способствует росту и развития кроликов. В сравнении с контролем, у кроликов опытных групп в сыворотке крови отмечено снижение содержания мочевины ($P < 0,05$), общих триглицеридов и холестерина ЛПНП и ЛНОНП, а также повышение уровня общего белка и альбумина ($P < 0,05$) более высокая активность креатинкиназы ($P < 0,05$) и щелочной фосфатазы ($P < 0,05$). Заключение, что для растущих кроликов оптимальной дозой КК является 10,0 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: биологически активные вещества, роданины, клатратные комплексы, кролики, рост и развитие, биохимический состав крови

Проблемы биологии продуктивных животных, 2020, 2: 110-116

Введение

В настоящее время весьма перспективным является класс соединений, относящиеся к роданинам, на основе которых можно разработать средства био-медицинского и ветеринарного применения. Соединения роданинового ряда - это органические молекулы, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина (Ravinder et al., 2013). Имеются сведения, что роданины проявляют широкий спектр физиологических эффектов. и в связи с этим на их основе можно разрабатывать как лекарственные средства, так и биологически активные кормовые добавки. Одним из фармакологически активных соединений из выше упомянутого класса является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он. Установлено его ингибирующее действие в отношении киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3 β). Также показано, что класс химических соединений роданинов, в частности их производное --3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, является ингибитором киназы гликогенсинтазы 3β . (Martinez et al., 2002; Martinez et al., 2005) Его ингибирующая активность, выраженная в виде концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) (cinase inhibitor), составляет 35 мкМ. Фермент GSK3 β участвует в регуляции около 50 белков и локализован как в цитозоле, так и внутри ядра. GSK3 β играет ключевую роль в регуляции усвоения глюкозы и её конверсии в гликоген, в процессах клеточной сигнализации и транспорта, апоптоза, пролиферации и увеличения пула рецепторов стероидных гормонов, готовых к активации агонистами (возможно получение анаболического эффекта при применении 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она (Земляной и др., 2018; Erimbetov et al., 2019; Еримбетов и др., 2020). У данного соединения выявлены антипролиферативные, антиметастатические свойства в отношении

опухолевых клеток с гиперэкспрессией GSK3 β (Розиев и др., 2014, 2014). Можно предположить, что производное роданина (3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он) может усиливать синтез мышечного белка посредством ингибирования гликоген-синтин-киназы 3 β (ингибитора образования тройного комплекса eIF2) и активации сигнального пути комплекса рапамицина 1 (mTORC1).

В настоящее время 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он относится к малоисследованным соединениям, нерастворимым в водной среде. В связи с этим актуальным является создание на основе данного соединения клатратного комплекса с β -циклодекстрином, позволяющего повысить показатели растворимости и биодоступности, и исследовать его в качестве средства, регулирующего метаболизм, рост и развитие животных.

Цель данной работы - изучение влияния нового клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином (КК) на биохимический статус организма кроликов породы Советская Шиншилла и их рост и развитие.

Материал и методы

Клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином (КК) был синтезирован твёрдофазным методом получения на мельнице Активатор 2S. Размеры полученных частиц измеряли на приборе Zetasizer Nano ZS. Анализировали наработанные клатратные комплексы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она (КК) с β -циклодекстрином при их разных соотношениях методами спектроскопий в УФ диапазоне.

Эксперимент по изучению влияния клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином на биохимические показатели, рост и развитие животных был проведен на 18 кроликах породы Советская Шиншилла в период от 6- до 18-недельного возраста. В начале эксперимента после предварительного периода было сформировано 3 группы по 6 кроликов в каждой. Кроликам I группы (контроль) в питьевую воду вводили суспензию β -циклодекстрина в крахмальном геле; II группы – в дозе 10 мг/кг; III группы – в дозе 20 мг/кг. Кроликов содержали в индивидуальных клетках в условиях искусственного освещения (12 часов светлого и тёмного времени) с принудительной 16-кратной в час вентиляцией, при температуре 18-20 °С и относительной влажности 50-65%.

В целях оценки интенсивности роста и развития подопытных кроликов перед постановкой эксперимента, а далее на 45 и 75 сутки проводили их взвешивание. По результатам взвешиваний рассчитывали: абсолютный прирост массы тела (A (г) = M кон. - M нач.); среднесуточный прирост массы тела (C/c (г) = M кон. - M нач. / T), относительный прирост массы тела в процентах по формуле Броди:

$$O = M \text{ кон.} - M \text{ нач.} / (M \text{ кон.} + M \text{ нач.}) \times 0,5 \times 100 \%,$$

где M нач. - начальная масса тела кроликов; M кон. – конечная масса тела кроликов; T – продолжительность эксперимента в сутках. Для оценки эффективности использования корма кроликами проводили учёт потребления корма за период всего эксперимента. Состав и питательность рационов для кроликов приведены в табл. 1. Кровь для биохимических исследований брали через 71 суток после начала введения препаратов. Взятие крови осуществляли из краевой вены уха кролика в объеме 2,5-3,0 мл.

У подопытных кроликов в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе АРД 300 были определены: общий белок и альбумин – биуретовым методом; активность ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ) (КФ 2.6.1.1.), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (К.Ф. 2.6.1.2.), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (К.Ф. 2.3.2.2.), щелочной фосфатазы (ЩФ) (КФ 3.1.3.1), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (КФ 1.1.1.27), креатинфосфокиназы (КК) (КФ 2.7.3.2); содержание триглицеридов, холестерина общего, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), креатинина проводили с использованием наборов UTS («Юнимед»). Концентрацию мочевины в сыворотке крови определяли диацетилмонооксимным методом с помощью набора набора ЗАО «Агат-мед» (Россия) (Coulambe, Favreon, 1963). Содержание фосфолипидов в плазме крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста Phospholipids FS DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany). Для

проведения анализа на лактат и пируват кровь у кроликов была взята в вакуумные пробирки с фторидом натрия и ЭДТА калия. Концентрацию лактата в супернатанте определяли с применением набора фирмы «Ольвекс», а пирувата - по цветной реакции с 2,4-динитрофенилгидрозином (Кальницкий Б.Д., (Ред.) Методы биохимического анализа (справочное пособие). Боровск. 1997).

Таблица 1. Состав и питательность рационов кормления кроликов

Ингредиенты	Возраст, мес.	
	1,5- 3,0	3,0-4,5
Пшеница, г	30	40
Комбикорм К-122-110, г	120	140
Сено разнотравное, г	30	40
В рационах содержится:		
Сухое вещество, г	157,4	192,2
Обменной энергии, МДж	1,14	1,95
Сырой протеин, г	29,0	35,0
Переваримый протеин, г	20,0	24,2
Сырая клетчатка, г	22	27
Кальций, г	1,5	1,8
Фосфор, г	0,9	1,1
Железо, мг	26,7	33,6
Медь, мг	2,7	3,2
Цинк, мг	7,1	8,5
Каротин, мг	5,1	6,0
Кобальт, мг	0,1	0,1
Йод, мг	0,2	0,3
Витамин Е, мг	6,7	8,1
Витамин Д, МЕ	124,8	146,4

Результаты и обсуждение

В процессе разработки впервые синтезированы новые комплексы КК при масс. соотношении от 1:5 до 1:10. Препараты представляют собой порошок со средним размером частиц 40,5 нм. Для исследований был выбран КК при масс. соотношении 1:5. В результате проведенных исследований установлено, что введение КК в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела в течение 69 суток позволило повысить на 11,5-20,7% ($P<0,05$ и $P<0,10$) в сравнении с контролем абсолютные и среднесуточные приросты массы тела кроликов (табл. 2). В конце опыта масса тела у кроликов опытных групп, соответственно, составляла 3122 и 3068 г или была выше на 8,1 и 6,3 %, чем у животных контрольной группы. При этом введение КК в дозах 10 и 20 мг/кг обеспечило повышение эффективности использования корма – снижение затраты кормов на 1 кг прироста массы тела в сравнении с контролем. Схожая тенденция отмечалась и по затратам сырого протеина и обменной энергии на единицу продукции (табл. 3). Наилучшие результаты были получены при введении кроликам КК в дозе 10 мг/кг массы тела.

Введение кроликам КК в дозах 10 и 20 мг/кг способствовало более эффективному использованию аминокислот в биосинтетических процессах в сравнении с контролем, на что указывает существенно более низкая концентрация в сыворотке крови мочевины (табл. 4). У кроликов опытных групп содержание мочевины в сыворотке крови была ниже на 26,4 и 23,4 % соответственно ($P<0,05$).

Из анализа белкового состава сыворотки крови следует, что при введении КК происходит увеличение белоксинтезирующей активности. У кроликов опытных групп содержание общего белка и альбумина ($P<0,05$ и $P<0,10$) было выше в сравнении с контролем (табл. 4). Поддержание уровня белков в крови достигается изменениями в соотношении суммы активности трансаминаз (АСТ и АЛТ) к ГГТ, минимальное при критическом нижнем уровне белка (Рослый, Водолажский, 2007). По данным активности АСТ, АЛТ и ГГТ и их соотношениям, введение кроликам КК способствует (табл. 4) более эффективному использованию аминокислот в биосинтетических процессах в организме животных.

Таблица 2. Рост и развитие кроликов ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатели	Группы		
	I (контроль)	II	III
Предварительный период (до введения - в течение 14 суток)			
Масса тела в начале, г	1180±95	1177 ± 90	1212 ± 87
Масса тела в конце, г	1448 ± 83	1392 ± 72	1466 ± 48
Прирост массы тела, г	268± 40	216 ±48	253 ± 56
Среднесуточный прирост массы тела, г	19,1 ± 2,9	15,4 ± 3,5	18,1± 3,9
Основной период (через 69 суток после введения препарата)			
Масса тела в начале, г	1448 ± 83	1392 ± 72	1466 ± 48
Масса тела в конце, г	2887 ± 82	3122 ± 106	3068 ± 79
Абсолютный прирост массы тела, г	1439± 89	1730 ±107*	1602 ± 84**
Среднесуточный прирост массы тела, г	20,8 ± 1,3	25,1 ± 1,5*	23,2± 1,2
Относительный прирост, %	66,4 ± 3,2	76,7 ± 2,2*	70,7± 2,5

Примечание: здесь и далее в табл.: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ по U-тесту при сравнении с контролем

Таблица 3. Эффективность использования корма кроликами ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатели	Группы		
	I (контроль)	II	III
Основной период (через 69 суток после введения препарата)			
Потреблено корма на 1 голову, кг	10,45 ± 1,05	8,46 ± 1,52	9,37 ± 0,83
Расход корма на единицу прироста, кг	7,26 ± 0,97	4,89 ± 0,72#	5,85±0,88&
Расход обменной энергии на единицу прироста, МДж	66,54 ± 9,93	43,32 ± 6,92#	51,82±8,84&
Расход протеина на единицу прироста, кг	1,11 ± 0,15	0,72±0,11#	0,88 ± 0,12&

Таблица 4. Биохимические показатели крови кроликов ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатели	Группы		
	I (контроль)	II	III
АСТ, Ед/л	30,8±4,6	26,4±2,1	27,5±2,4
АЛТ, Ед/л	33,9±2,3	28,9±1,4*	29,4±1,4
ГГТ, Ед/л	6,89±0,66	4,48±0,64	4,73±0,68
АСТ+АЛТ/ГГТ	9,4	12,3	12,0
Общий белок, г/л	69,9±1,2	72,7±1,1	73,2±1,1
Альбумин (А), г/л	39,1±1,8	43,1±1,3**	45,2±1,4&
Глобулины (Г), г/л	30,8±1,1	29,6±1,1	28,0±1,2
Отношение А/Г	1,27	1,46	1,61
Мочевина, ммоль/л	7,57±0,40	5,57±0,51&	5,80±0,71*
Креатинин, мкмоль/л	83,2±5,9	102,3±8,6	97,4±6,1
КК, Ед/л	240,4±23,0	306,6±12,7*	312,3±15,5*
ЩФ, Ед/л	65,0±2,5	75,5±3,3	80,8±6,2*
Фосфолипиды, ммоль/л	3,77±0,10	2,42±0,27*	2,51±0,25**
Триглицериды, ммоль/л	1,50±0,05	1,37±0,06	1,34±0,04*
Холестерин общий, ммоль/л	1,36±0,04	1,20±0,08	1,18±0,06*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,37±0,05	0,43±0,03	0,46±0,03
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	0,43±0,07	0,33±0,04	0,31±0,07
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,56±0,08	0,44±0,04	0,41±0,04**
ЛДГ, Ед/л	542,1±25,7	605,0±31,7	612,4±35,3
Лактат, ммоль/л	1,13±0,19	0,81±0,18	0,85±0,20
Пируват, ммоль/л	0,022±0,005	0,024±0,005	0,042±0,006*
Лактат/пируват	51,4±11,2	33,7±6,55	20,2±5,93*

Креатинфосфокиназная система осуществляет транспорт макроэргов внутри клетки от мест синтеза (митохондрии и гликолитическая цепь) к местам потребления. Функция энергетического буфера означает, что креатинкиназа поддерживает отношение АТФ/АДФ (потенциал фосфорилирования) на высоком уровне в условиях интенсивных биосинтетических процессов. В опыте отмечены высокие уровни креатинина, активности креатинкиназы ($P < 0,05$) и щелочной фосфатазы ($P < 0,05$) в сыворотке крови кроликов опытных групп в сравнении с контролем (табл. 4).

Судя по данным высокой активности ЛДГ и пирувата и низкому уровню лактата и лактата/пирувата в крови (табл. 4) введение КК кроликам сдвигает в сторону наиболее эффективной аэробной фазы энергопродукции и тем самым обеспечивает повышенный уровень биосинтетических процессов химической энергией в форме АТФ и креатинфосфата. Введение КК кроликам значительно изменило липидный профиль сыворотки крови. У кроликов опытных групп отмечено снижение уровня триглицеридов на 8,7 и 10,7% ($P < 0,05$), холестерина общего на 11,8 и 13,2%, ($P < 0,05$), соответственно в сравнении с контролем (табл. 4).

Известно, что в клетках печени и кишечника образуется не менее 90% всего холестерина, в основном в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (Творогова М.Г. Липиды и липопротеиды. Справочное пособие. М., 2010). Содержание холестерина ЛПНП и ЛНОНП у кроликов под влиянием КК снизилось по сравнению с контролем (табл. 4).

Согласно современным представлениям, активное участие в обмене холестерина принимают ЛПВП, забирая холестерин с плазматических мембран периферических тканей, а также с поверхности богатых триацилглицеридами липопротеинов, и транспортируя в печень, где происходит их окисление в желчные кислоты. У кроликов опытных групп отмечен более высокий уровень холестерина ЛПВП в сравнении с контролем (табл. 4). На фоне применения КК снижения уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке крови кроликов отмечено снижение концентрации фосфолипидов. Следовательно, наблюдаемое снижение содержания фосфолипидов, триглицеридов, холестерина общего, ЛПНП, ЛПОНП на фоне высокого уровня ЛПВП в крови кроликов опытных групп обеспечивалось, по-видимому, в основном за счет потребности активного мембраногенеза, повышенной конверсии холестерина в желчные кислоты в тканях растущего организма.

Заключение

В результате проведенных исследований получен новый клатратный комплекс - (2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-он с β -циклодекстрином, представляющий из себя порошок наноразмерной формы. Впервые исследовано его влияние на биохимический статус, рост и развитие кроликов породы Советская Шиншилла. Установлено, что введение клатратного комплекса (2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг массы тела активирует белоксинтезирующую, креатинфосфокиназную, лактатдегидрогеназную системы, улучшает липидный профиль, способствует росту и развития кроликов. Для изученного клатратного комплекса оптимальной является доза 10,0 мг/кг массы тела кроликов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г., Федорова А.В., Земляной Р.А. Сигнальные пути и факторы регуляции синтеза и распада белков в скелетных мышцах (обзор) // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2020. – № 1. – С. 24-33.
2. Земляной Р.А., Еримбетов К.Т., Бондаренко Е.В., Гончарова А.Я., Фрог Е.С. Создание клатратного комплекса β -циклодекстрина с производным роданина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Том 81. – С. 91.
3. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К., Хомиченок В.В., Новожилова Н.Е. Производное роданина и средство для профилактики опухолевых заболеваний: патент РФ № 2521390. – 2014.
4. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К., Хомиченок В.В. Средство, обладающее антипролиферативным и антимагастатическим действием, для лечения опухолевых заболеваний: патент РФ № 2522449. – 2014.
5. Рослый И.М., Водолажская М.Г. Сравнительные подходы в оценке состояния человека и животных: 1. цитолитический синдром или фундаментальный механизм // Вестник ветеринарии. – 2007. – № 43. – С. 63-66.
6. Coulambe S.S., Favreon G. New the semimicro method determination of urea // Clin. Chem. – 1963. – Vol. 1. – No. 9. – P. 23-26.
7. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism // Ukrainian Journal of Ecology. – 2019. – Vol. 9. – No. 4. – С. 651-656.

8. Martínez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpí J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. SAR and 3D-QSAR Studies on thiazolidinone derivatives: exploration of structural requirements for glycogen synthase kinase 3 inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 7103-7112.
9. Martínez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. First Non-ATP Competitive glycogen synthase kinase 3 (gsk-3) inhibitors:thiazolidinones (tdzd) as potential drugs for the treatment of alz-heimer's // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. –P. 1292-1299.
10. Ravinder S.B., Sakshi Sh., Suresh P.K., Jagir S.S. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones // *Int. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol 2013. – Art. ID 793260 – 16 p. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>>

REFERENCES

1. Coulambe S.S., Favreon G. New the semimicro method determination of urea . *Clin. Chem.* 1963, 1(9): 23-26.
2. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism. *Ukrainian Journal of Ecology.* 2019, 9(4): 651-656.
3. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Fedorova A.V., Zemlyanoi R.A. [Signaling pathways and factors of regulation of protein synthesis and breakdown in skeletal muscle (review)]. *Problemy biologii productivnykh zhyvotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2020, 1: 24-33.
4. Martínez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpí J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. SAR and 3D-QSAR Studies on thiazolidinone derivatives: exploration of structural requirements for glycogen synthase kinase 3 inhibitors. *J. Med. Chem.* 2005, 48: 7103-7112.
5. Martínez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. First Non-ATP Competitive glycogen synthase kinase 3 (gsk-3) inhibitors:thiazolidinones (tdzd) as potential drugs for the treatment of alz-heimer's. *J. Med. Chem.* 2002, 45: 1292-1299.
6. Ravinder S.B., Sakshi Sh., Suresh P.K., Jagir S.S. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones. *Int. J. Med. Chem.* 2013, 2013, Art. ID 793260 , 16 p. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>>
7. Roslyi I.M., Vodolazhskaya M.G. [Comparative approaches in assessing the condition of humans and animals: 1. cytolytic syndrome or fundamental mechanism]. *Vestnik veterinarii - Veterinary Newsletter.* 2007, 43: 63-66.
8. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V., Novozhilova N.E. *Proizvodnoe rodanina i sredstvo dlya profilaktiki opukholevykh zabolevanii* (Rodanine derivative and tumor prophylaxis): patent RF No, 2521390, 2014.
9. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V. *Sredstvo, obladayushchee antiproliferativnym i antimetastaticheskim deistviem, dlya lecheniya opukholevykh zabolevanii* (An agent with antiproliferative and antimetastatic action for the treatment of tumor diseases): patent RF No, 2522449. 2014.
10. Zemlyanoi R.A., Erimbetov K.T., Bondarenko E.V., Goncharova A.Ya., Frog E.S. [The creation of a clathrate complex of β -cyclodextrin with a derivative of rhodanine]. *Eksperimental'naya I klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018, 81: 91.

Effect of the clathrate complex [3- (2 – phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-oh with β -cyclodextrin] on growth and physiological-biochemical status of rabbits

¹Zemlyanoy R.A., ^{1,2} Erimbetov K.T., ¹Fedorova A.V., ²Frog E.S., ¹Obvintseva O.V.

¹*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition – Branch of Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Borovsk, Kaluga oblast;* ²*OOO Research Center “Park of active molecules”, Obninsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

ABSTRACT. It is currently very promising in the development of biologically active substances a class of rhodanine compounds containing 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine residues. The purpose of this work is to study the effect of a new clathrate complex of this type with β -cyclodextrin on the growth, development, and physiological and biochemical status of rabbits. The experiment was carried out on 3 groups of rabbits of the Soviet Chinchilla breed from 6 to 18 weeks of age, 6 rabbits in each. In group I (control), a suspension of β -cyclodextrin in starch gel was introduced into drinking water; in group II, the clathrate complex [3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one with β -cyclodextrin] (CC) at a dose of 10 mg/kg; in group III - the same complex at a dose of 20 mg/kg. Blood was taken for biochemical studies 71 days after the start of drug administration. It was found that the introduction of CC in doses of 10.0 and 20.0 mg/kg body weight activates protein synthesizing systems, creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase activities, improves the lipid profile, promotes the growth and development of rabbits. In comparison with the control, in the rabbits of the experimental groups, there were indicated a decrease in the content of urea ($P < 0.05$), total triglycerides and LDLP and VLDLP cholesterol, as well as an increase in the level of total protein and albumin ($P < 0.05$) and an increase in creatine kinase ($P < 0.05$) and alkaline phosphatase activity ($P < 0.05$). It was concluded that for growing rabbits, the optimal dose of CC is 10.0 mg/kg BWt.

Key words: biologically active substances, rodanins, nano-complexes, rabbits, growth, blood biochemistry

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2020, 2: 110-116

Поступило в редакцию: 04.06.2020

Получено после доработки: 10.06.2020

Земляной Руслан Александрович, асп., тел.: 89105436116, ruslan47zemljanoi@gmail.com

Еримбетов Кенес Тагаевич, д.б.н., рук. докл. и клин. иссл. тел. 89190315034, erimbetovkt@mail.ru

Федорова Алена Владимировна, асп. тел.: 89106090861, ledifav@yandex.ru.

Фрог Елена Сергеевна, к.б.н., тел. 89208726886, ef.biomed@pam-alliance.ru

Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., м.н.с., тел. 89038147976, obvintseva.olga@yandex.ru