

# **РАЗРАБОТКА КЛАТРАТНОГО КОМПЛЕКСА ПРОИЗВОДНОГО РОДАНИНА С $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, РОСТ И РАЗВИТИЕ КРОЛИКОВ**

**Докладчик: Земляной Руслан Александрович, аспирант**

**Доклад подготовили:**

**Еримбетов К.Т., д.б.н., научный руководитель**

**Бондаренко Е.В., Гончарова А.Я., Фрог Е.С.**

**ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста**

# Цель исследования

Создание нового клатратного комплекса производного роданина 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с  $\beta$ -циклодекстрином с улучшенными характеристиками растворимости и биодоступности, а также изучение его влияния на антиоксидантный статус, резистентность организма, рост и развитие кроликов

# Материалы и методы исследований

1. Клатратный комплекс  $\beta$ -циклодекстрина с 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном были получены твёрдофазным методом синтеза на шаровой планетарной мельнице Активатор 2S с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония. Измерение размера полученных частиц проведено на приборе Zetasizer Nano ZS. Анализ наработанных  $\beta$ -циклодекстрина с 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном при их разных соотношениях был проведен методами УФ-спектроскопий. Измерения оптической плотности проводили относительно буферного раствора с pH=7,4 на длине волны 262 и 298 нм.

2. Исследования биодоступности производного роданина и его клатратного комплекса с  $\beta$ -циклодекстрином провели в 2 этапа на 5 собаках. На 1-м этапе собакам однократно перорально вводили производное роданина в капсулах в дозе 30 мг/кг массы тела. На 2-м этапе через 2 недели после 1-го («отмывки организма от препарата») тем же собакам однократно перорально вводили клатратный комплекс  $\beta$ -циклодекстрина с производным роданина в капсулах в дозе 30 мг/кг массы тела. Кровь отбирали через интервалы времени: 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 часа после введения. Количественное определение препарата в плазме крови крыс проводили методом ВЭЖХ.

3. Эксперимент проведен на 18 кроликах породы Советская Шиншилла в период от 6- до 18-недельного возраста. Было сформировано 3 группы по 6 кроликов. Животным 1-й группы вводили суспензию  $\beta$ -циклодекстрина в крахмальном геле; 2-й группы - клатратный комплекс производного роданина с  $\beta$ -циклодекстрином в дозе 10 мг/кг; 3-й группы - клатратный комплекс производного роданина с  $\beta$ -циклодекстрином в дозе 20 мг/кг.

# Материалы и методы исследований

1. **Неспецифическую резистентность организма подопытных кроликов оценивали на основе определения бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) и лизоцимной активности сыворотки крови (ЛАСК)**
2. **Антиоксидантный статус организма кроликов оценивали на основе определения концентрации малонового диальдегида и активности ферментативного звена антиоксидантной системы супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах**

# Характеристика 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она

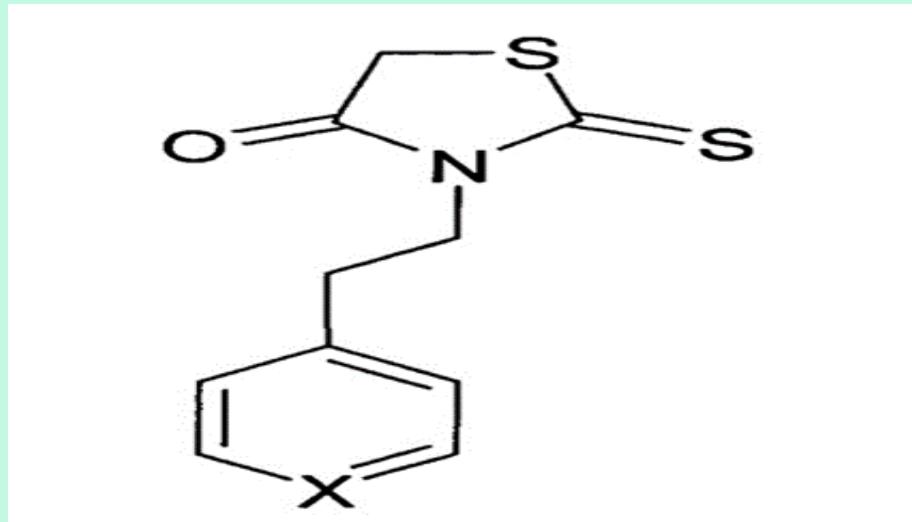
Соединение представляет собой кристаллический порошок желтого цвета, без запаха или со слабым характерным запахом хрена.

имеет следующее структурную и эмпирическую формулу и молекулярную массу:

Эмпирическая формула:  $C_{11}H_{11}NOS_2$

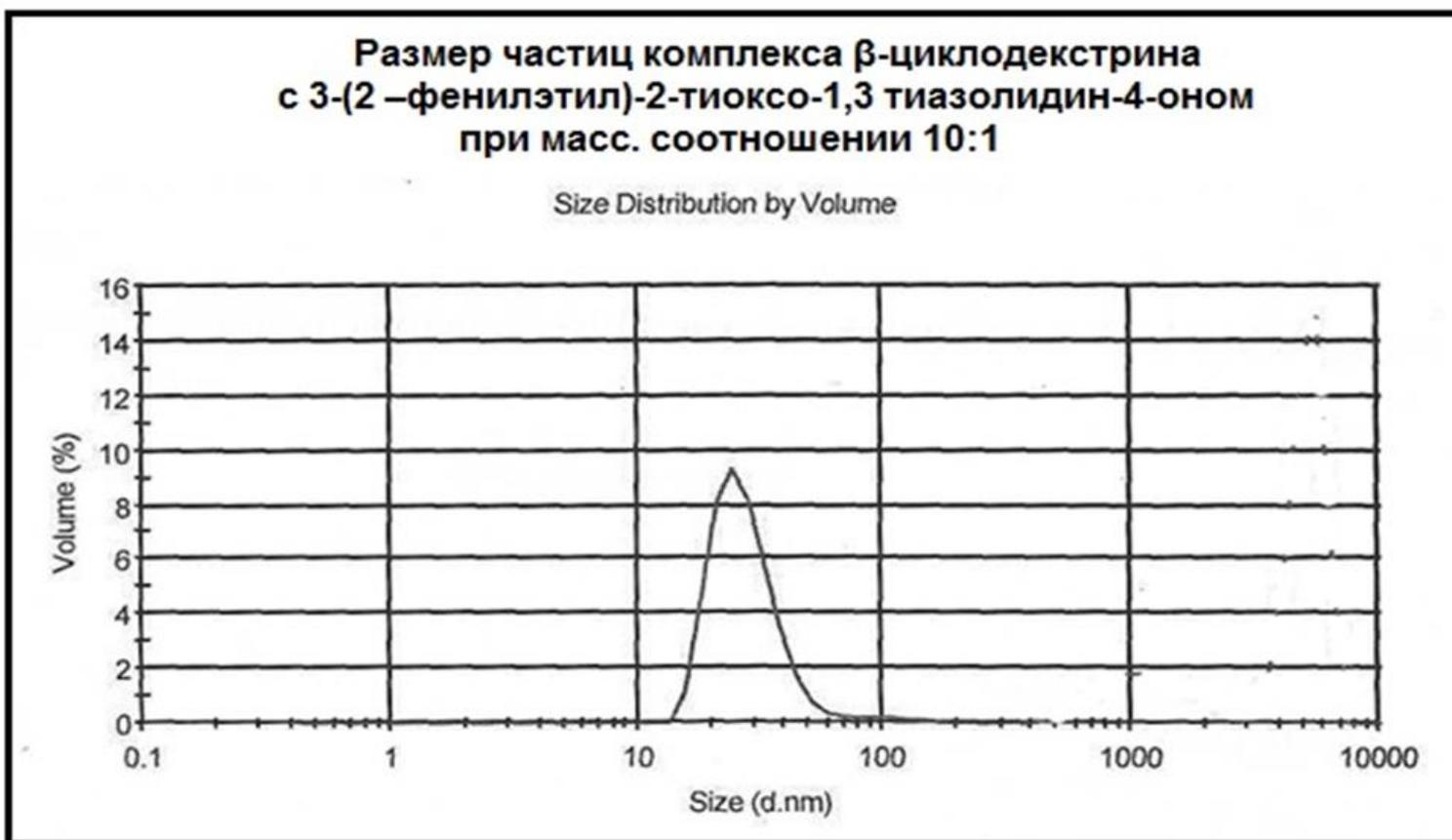
Молекулярная масса: 237,3

Структурная формула:



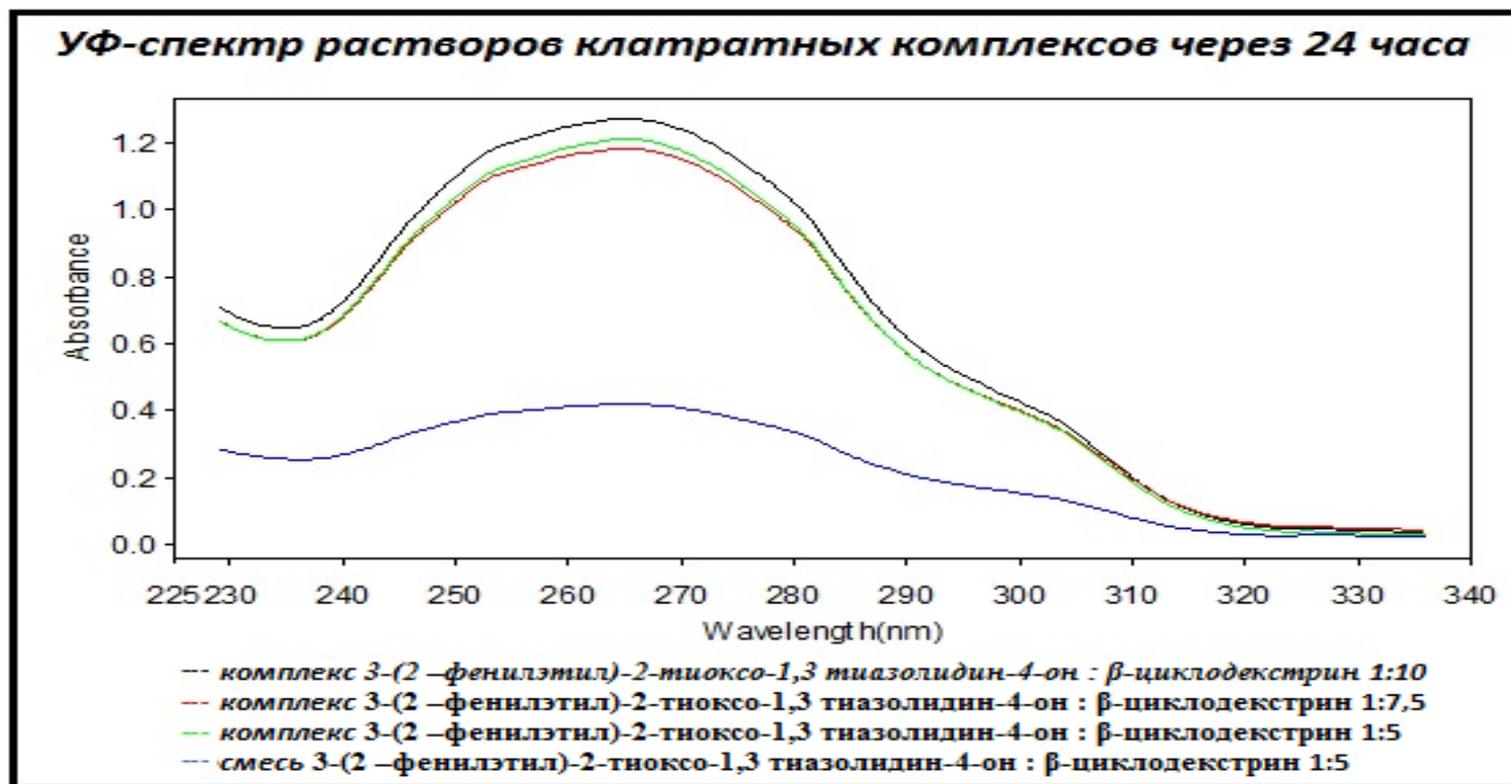
# Результаты исследований

Получены новые клатратные комплексы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с  $\beta$ -циклодекстрином при масс. соотношении от 1:5 до 1:10. Полученные клатратные комплексы имели кристаллическую форму в виде наночастиц со средним размером частиц 40,5 нм



# Результаты исследований

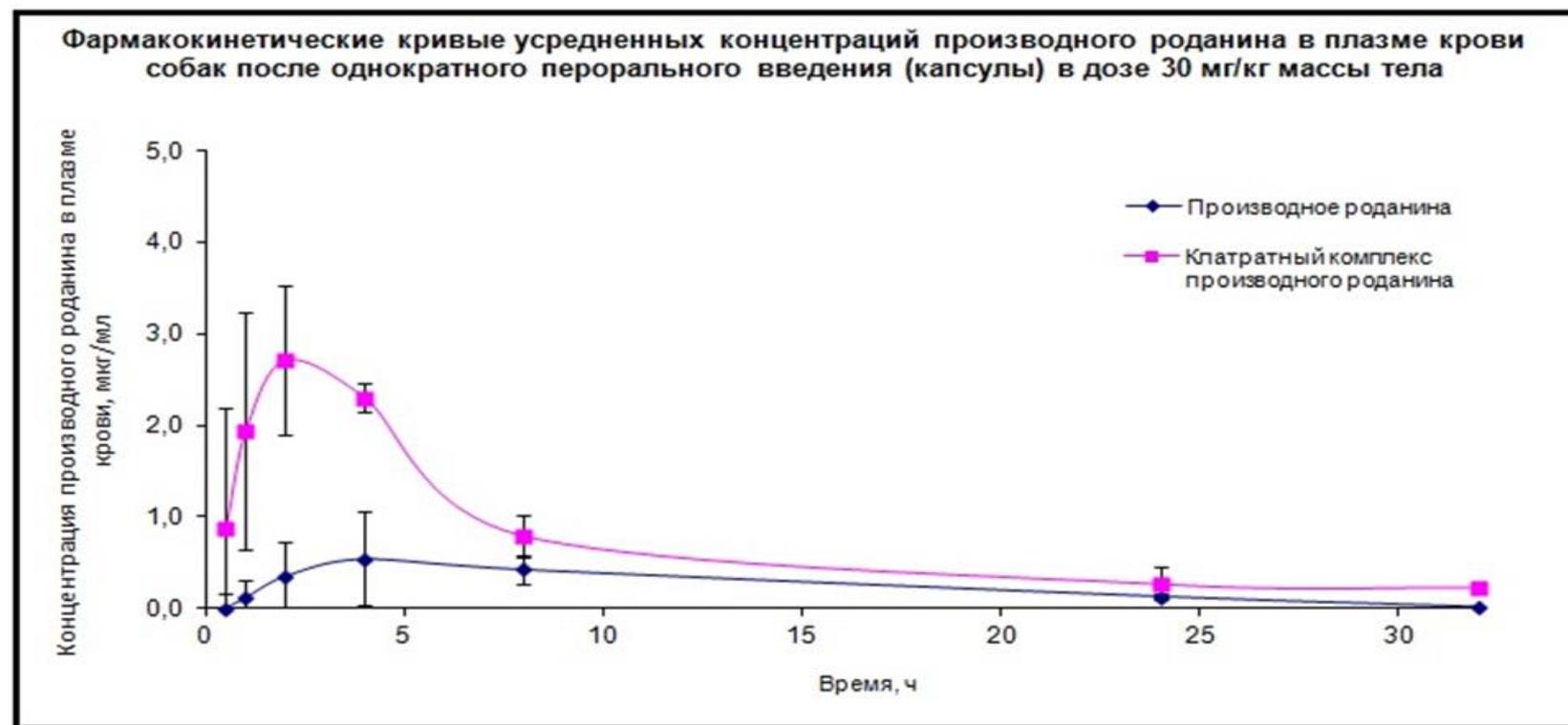
В УФ-спектрах растворов клатратных комплексов, выдержанных в течение 24 часов при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  отмечено значительное снижение интенсивности «максимумов», что свидетельствует о высокой степени его связывания в клатратных комплексах. Равновесная концентрация (24 ч) при растворении клатратных комплексов в соотношениях 1:5, 1:7,5 и 1:10 составила около 0,03 мг/мл, их смеси 1:5 (без клатрирования – 0,014 мг/мл)



# Результаты исследований

1. Разработана методика количественного анализа 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она методом ВЭЖХ в плазме крови. Для производного роданина калибровочная кривая была линейна в диапазоне 1- 4000 нг/мл, описывалась уравнением  $y = 3,977 + 30,343 \times X$ , коэффициент достоверности аппроксимации составил 0,999. Нижний предел количественного обнаружения - до 10 нг/мл

2. Установлено, что клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с  $\beta$  – циклодекстрином в соотношениях 1:5 по уровню биодоступности превышает 6,6 раза аналогичное значение исходного соединения



## Результаты исследований

Рост и развитие кроликов при 69-суточном введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с  $\beta$ -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показатели	Группы		
	контроль	1-я опытная	2-я опытная
<b>Предварительный период (до введения - в течение 14 суток)</b>			
Масса тела в начале, г	1180±94,8	1177 ± 89,7	1212 ± 86,6
Масса тела в конце, г	1448 ± 83,5	1392 ± 72,1	1466 ± 48,3
Прирост массы тела, г	268± 40,0	216 ±48,5	253 ± 55,8
Среднесуточный прирост массы тела, г	19,1 ± 2,86	15,4 ± 3,47	18,1± 3,90
<b>Основной период (через 69 суток после введения препарата)</b>			
Масса тела в начале, г	1448 ± 83,5	1392 ± 72,1	1466 ± 48,3
Масса тела в конце, г	2887 ± 81,9	3122 ± 105,7	3068 ± 78,8
Абсолютный прирост массы тела, г	1439± 88,6	<b>1730 ±107,1*</b>	<b>1602 ± 84,1*</b>
Среднесуточный прирост массы тела, г	20,8 ± 1,26	<b>25,1 ± 1,55*</b>	<b>23,2± 1,20*</b>

Примечание: в табл.: \* $P < 0,05$  по U-тесту при сравнении с контролем

## Результаты исследований

Эффективность использования корма кроликами при 69-суточном введении клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с  $\beta$ -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показатели	Группы		
	контроль	1-я опытная	2-я опытная
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**

Примечание: в табл.: \* $P < 0,01$ ; \*\* $P < 0,03$  по U-тесту при сравнении с контролем

# Результаты исследований

Показатели неспецифической резистентности организма кроликов при 75-суточном введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с  $\beta$ -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показатели	Группы		
	1-я контроль	2-я опытная	3-я опытная
БАСК, %	48,57 $\pm$ 3,50	61,90 $\pm$ 3,01**	61,91 $\pm$ 4,76*
ЛАСК, мкг/мл	47,52 $\pm$ 0,75	53,50 $\pm$ 1,52***	53,07 $\pm$ 0,99***

Примечание: в табл.: \* $P < 0,05$  \*\* $P < 0,03$ ; \*\*\* $P < 0,01$  по U-тесту при сравнении с контролем

# Результаты исследований

Показатели антиоксидантного статуса организма кроликов при 75-суточном введении клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с  $\beta$ -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показатели	Группы		
	1-я контроль	2-я опытная	3-я опытная
СОД, Ед/г Нв	48,4 $\pm$ 4,70	68,3 $\pm$ 6,17*	65,8 $\pm$ 5,34*
Каталаза, пкат/эритроцит	43,2 $\pm$ 2,54	52,0 $\pm$ 2,11*	58,80 $\pm$ 3,91*
МДА, мкмоль/л	12,72 $\pm$ 1,32	13,81 $\pm$ 1,50	12,79 $\pm$ 0,63

Примечание: в табл.: \* $P < 0,05$  по U-тесту при сравнении с контролем

# Заключение

Установлено, что введение кроликам Советская Шиншилла разработанного нового клатратного комплекса 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином способствует повышению активности ферментативного звена антиоксидантной системы, неспецифической резистентности организма, роста и развития животных

***Благодарю за внимание!***