

Р. А. Земляной^{1,2}, К. Т. Еримбетов^{1,2}, А. В. Федорова¹

Влияние клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом на метаболизм белков, рост и развитие крыс Wistar

Аннотация. Впервые разработан клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом при масс. соотношении 1:5, полученный твёрдофазным методом синтеза, который имеет кристаллическую форму в виде наночастиц со средним размером 40,5 нм. В представленной работе впервые исследовано влияние созданной наноразмерной формы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она на метаболизм белков, рост и развитие крыс Wistar. Показано, что введение крысам наноразмерной формы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг массы тела активизирует биосинтетическую систему и способствует повышению отложения белков в их организме. Ретенция азота у крыс опытных групп по сравнению с контролем увеличилась на 20,0% ($P \leq 0,05$) за счет снижения его эндогенных потерь, а содержание мочевины в сыворотке крови была ниже на 24,1 и 26,4%, соответственно, по сравнению с контролем. У крыс опытных групп концентрация общего белка ($P \leq 0,05$), альбуминов ($P \leq 0,05$) и глобулинов в крови была выше по сравнению с контролем. Установлено, что у самок крыс опытных групп по сравнению с контролем и интактными животными статистически значимо были выше показатели их роста и развития. При этом оптимальной дозой наноразмерной формы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она является доза 10,0 мг/кг массы тела крыс.

Ключевые слова: крысы Wistar, соединение 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, бетадекс, клатратный комплекс, метаболизм белков, рост и развитие, мочевина, белки крови, баланс азота.

Авторы:

Земляной Руслан Александрович — аспирант e-mail: ruslan47zemljanoi@gmail.com;

Еримбетов Кенес Тагаевич — доктор биологических наук; e-mail: erimbetovkt@mail.ru;

Федорова Алена Владимировна — аспирант; e-mail: ledifav@yandex.ru.

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ им. Л. К. Эрнста» 249013, Россия, Калужская область, город Боровск, поселок ВНИИФБиП животных.

² ООО Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», 249031, Россия, Калужская область, город Обнинск, Киевское шоссе, дом 3.

Введение. В настоящее время весьма перспективным является класс соединений, относящихся к роданинам, на основе которых можно создать средства медицинского и ветеринарного применения. Соединения роданинового ряда — это органические молекулы, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина [12]. Роданины могут проявлять физиологические и фармакологические эффекты, и в связи с этим они являются перспективными соединениями для разработки как лекарственных средств, так и биологически активные добавок к кормам. Одним из фармакологически активных соединений из выше упомянутого

класса является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он. По данным литературы установлено его ингибирующее действие в отношении фермента киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3β). Для соединения 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она ингибирующая активность, выраженная в виде IC₅₀, составляет 35 мкМ [10, 11]. GSK3β участвует в регуляции примерно 50 белков и локализован как в цитозоле, так и внутри ядра. GSK3β играет ключевую роль в регуляции усвоения глюкозы и ее конверсии в гликоген, усиления синтеза мышечного белка, увеличения пула рецепторов стероидных гормонов, готовых к ак-

тивации агонистами, что возможно получение анаболического эффекта при применении 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она [3, 4, 5, 6, 9].

В настоящее время 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он относится к малоизученным молекулам и по физико-химическим свойствам — к нерастворимым в водной среде соединениям. В связи с этим актуальным является разработка на основе данного соединения клатратного комплекса с бетадексом, позволяющего повысить показатели растворимости, биодоступности, и исследовать ее влияние на процессы обмена белков, рост и развитие животных.

Цель исследований — создание и изучение влияния нового клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом на процессы метаболизма белков, роста и развития крыс Wistar.

Материалы и методы исследований. Клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом был получен твердофазным методом синтеза на шаровой мельнице Активатор 2S. Размеры полученных частиц были измерены на приборе Zetasizer Nano ZS. Анализировали наработанные клатратные комплексы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом при их разных соотношениях методами спектроскопий в УФ диапазоне.

Экспериментальные работы по исследованию влияния клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом на обмен белков, рост и развитие проведены на 67 крысах-самках Wistar. Масса крыс составляла в начале эксперимента 131–144 г. Эксперимент продолжался до достижения массы тела крыс 219–229 г. Было сформировано 4 группы крыс-самок: три по 20 и одна группа интактных животных по 7 особей. Животным 1-й группы (контроль) в течение месяца вводили внутривенно суспензию бетадекса в крахмальном геле; 2-й группы — клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом в дозе 10,0 мг/кг массы тела; 3-й группы — клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом в дозе 20,0 мг/кг массы тела. Группе интактных животных ничего не вводилось. За животными вели постоянное клиническое наблюдение. Крыс содержали в отдельных клетках по 5 животных. Условия содержания животных были идентичными во всех группах. Животные получали одни и те же корма, имели свободный доступ к воде. Все исследовательские работы с крысами проведены в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур (СОП), которые соответствую-

ют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных, используемых для исследовательских и иных научных целей [1].

В целях оценки интенсивности роста и развития подопытных крыс перед постановкой эксперимента, а далее на 15 и 31 сутки проводили их взвешивание. По результатам взвешиваний рассчитывали:

1) Абсолютный прирост массы тела ($A (г) = M_{кон.} - M_{нач.}$);

2) Среднесуточный прирост массы тела ($C/c (г) = (M_{кон.} - M_{нач.}) / T$);

3) Относительный прирост массы тела в процентах по формуле Броди:

$O = (M_{кон.} - M_{нач.}) / (M_{кон.} + M_{нач.}) \times 0,5 \times 100\%$, где $M_{нач.}$ — начальная масса тела крыс; $M_{кон.}$ — конечная масса тела крыс; T — продолжительность эксперимента в сутках.

В конце эксперимента для измерения показателей белкового обмена крыс усыпляли внутрибрюшинным введением тиопентала натрия в дозе 60 мг/кг массы тела, кровь брали с помощью шприца из задней полой вены и далее ее переносили в полипропиленовые пробирки без антикоагулянтов с целью получения сыворотки крови.

Для характеристики потребления, экскреции из организма азота и оценки его абсорбции и ретенции в конце эксперимента провели в течение 5 суток сбор и учет съеденного корма, кала и мочи крыс в метаболических клетках по 4 животных из каждой группы.

Для оценки состояния обмена белков у крыс в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе АРД 300 были определены: общий белок и альбумин — биуретовым методом; концентрация мочевины диацетилмонооксимным методом с помощью набора UREA 450 «Лахема» [8]. Образцы корма и кала анализировали на содержание сухого вещества общеизвестным методом. В образцах корма, кала и мочи определяли содержание азота по Кьельдалю.

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с применением параметрических (t-критерия) и непараметрических методов (U-критерия). Различия между группами считались статистически значимыми при $P \leq 0,05$ [2].

Результаты исследований. В процессе разработки впервые синтезированы клатратные комплексы 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом при масс. соотношении от 1:5 до 1:10. Новые клатратные комплексы представляют собой порошок со средним размером частиц 40,5 нм. Для дальнейших исследований был выбран клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-

2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом при масс. соотношении 1:5.

Результаты физиологических исследований по балансу азота свидетельствуют, что введение клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом способствует более эффективному использованию азотистых веществ в метаболических процессах по сравнению с контролем. У крыс опытных групп по сравнению с контролем отмечалось снижение экскреции азота с мочой (на 11,1 и 18,5%; $P \leq 0,04$) на фоне одинаковой его абсорбции (табл. 1). В конечном итоге ретенция азота была выше на 20,0% ($P \leq 0,05$) у крыс опытных групп по сравнению с контролем. При этом использование азота по отношению к потребленному и абсорбированному было выше у крыс опытных групп. Более эффективное использование азота пищи у крыс опытных групп по сравнению с контролем складывалось за счет снижения синтеза мочевины и эндогенных его потерь, на что указывает статистически значимая низкая концентрация в сыворотке крови мочевины — конечного продукта азотистого обмена (табл. 2). У крыс опытных групп концентрация мочевины в сыворотке крови была ниже на 24,1 и 26,4%, соответственно, по сравнению с контролем. Более интенсивное расщепление аминокислот на синтез белков у крыс, которым вводился клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг массы тела, способствовала тому, что меньшая их доля окислялась с образованием мочевины.

Как известно, общий белок сыворотки крови является жесткой генетической константой, и варьируется в определенном диапазоне. Снижение уровня белка в плазме крови на 1 г ведет к уменьшению его в тканях на 30 г. Однако снижение его уровня в сыворотке крови начинается лишь после истощения тканевых депо, где содержится 66% всего пула общего белка. Белки являются и крайне «дорогими» в энергетическом плане: для транспорта одной аминокислоты в клетку требуется 3 АТФ, а для синтеза одной пептидной связи необходимо уже около 15 АТФ [7]. Результаты анализа белкового состава сыворотки крови показывают, что введение клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг массы тела активирует белоксинтезирующую систему организма по сравнению с контролем. У крыс опытных групп концентрация общего белка (на 5,1 и 4,8%; $P \leq 0,05$), альбуминов (на 5,7 и 4,1%; $P \leq 0,05$) и глобулинов было выше, чем в контроле (табл. 2).

Таблица 1. Потребление, экскреция с калом и мочой, переваримость корма и баланс азота при введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом крысам-самкам Wistar ($M \pm m$; $n=4$)

Показатели	Группы		
	контроль	1-я опытная	2-я опытная
Потребление азота, г /сутки	0,48±0,07	0,47±0,08	0,43 ± 0,09
Экскреция азота, г /сутки:			
с калом	0,11±0,01	0,11±0,008	0,09 ± 0,01
с мочой	0,27±0,007	0,24±0,004**	0,22 ± 0,01**
Абсорбция азота: г /сутки	0,37±0,01	0,36±0,009	0,34 ± 0,01
%	78,0±1,65	76,6±1,58	79,2±1,47
Ретенция азота: г /сутки	0,10±0,006	0,12±0,006*	0,12 ± 0,007*
% от потребленного	20,1±1,68	25,0±0,96*	28,1 ± 1,80***
% от адсорбированного	25,6±1,43	33,3±1,23***	35,4 ± 2,39***

* $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,04$; *** $P \leq 0,02$ по U-тесту при сравнении с контролем.

Таблица 2. Показатели белкового обмена у самок крыс Wistar при введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы			
	Интakтные животные	контроль	1-я опытная	2-я опытная
Мочевина, ммоль/л	5,64±0,35	6,06±0,38	4,60±0,51*	4,46±0,43**
Общий белок, г/л	68,1±0,91	68,3±0,95	71,8±0,83**	71,6±0,90**
Альбумин (А), г/л	36,0±0,70	36,9±0,56	39,0±0,47**	38,4±0,41**
Глобулины (Г), г/л	32,1±0,32	31,4±0,49	32,8±0,42	33,2±0,55
Отношение А/Г	1,10	1,17	1,19	1,16

* $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,02$ по U-тесту при сравнении с контролем;

$P \leq 0,05$ по U-тесту при сравнении с группой интактных животных.

В результате изменений в интенсивности и направленности в белковом обмене, вызванные воздействием клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом, происходило улучшение роста и развития крыс (табл. 3). У самок крыс опытных групп по сравнению с контролем и интактными животными статистически значимо были выше показатели абсолютного среднесуточного и относительного прироста массы тела (табл. 3).

Заключение. В результате проведенных исследований получен новый клатратный комплекс

-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом, представляющий из себя порошок наноразмерной формы. Впервые исследовано его влияние на метаболизм белков, рост и развитие крыс Wistar. Установлено, что введение клатратного комплекса -(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг массы тела активирует белоксинтезирующую систему, способствует повышению ретенции белка в организме крыс, их роста и развития. При этом оптимальной дозой клатратного комплекса -(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом является доза 10 мг/кг массы тела крыс.

Таблица 3. Показатели роста и развития крыс-самок Wistar при введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с бетадексом ($M \pm m$, $n=20$)

Показатели	Группы			
	Интактные животные (n=7)	контроль	1-я опытная	2-я опытная
<i>Самки</i>				
Масса тела в начале, г	144,1 $\pm$ 5,01	138,7 $\pm$ 6,52	133,2 $\pm$ 5,75	130,9 $\pm$ 4,21
Масса тела в конце, г	223,8 $\pm$ 4,16	219,3 $\pm$ 4,21	229,2 $\pm$ 3,54	223,1 $\pm$ 3,01
Абсолютный прирост массы тела, г	79,7 $\pm$ 3,94	80,6 $\pm$ 4,40	96,0 $\pm$ 4,11***	92,3 $\pm$ 2,52**
Среднесуточный прирост массы тела, г	2,57 $\pm$ 0,12	2,60 $\pm$ 0,15	3,10 $\pm$ 0,14**	2,98 $\pm$ 0,07**
Относительный прирост, %	43,33 $\pm$ 2,58	45,03 $\pm$ 2,45	52,98 $\pm$ 1,92***	52,15 $\pm$ 1,78**

* $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,03$ по t-тесту при сравнении с контролем;

$P \leq 0,05$; ## $P \leq 0,03$ по t-тесту при сравнении с группой интактных животных.

Литература

1. Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS N 123) от 18 марта 1986 г. — режим доступа: <https://www.ru/abro/11036> (дата обращения 15.03.2017).
2. Жаворонков Л. П. Основы прикладной медико-биологической статистики. Методическое пособие. Обнинск: ФГБУ МРНИЦ Минздрава России, 2012. 60 с.
3. Земляной Р. А. Создание клатратного комплекса β -циклодекстрина с производным роданина / Земляной Р. А., Еримбетов К. Т., Бондаренко Е. В., Гончарова А. Я., Фрог Е. С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2018. — Том 81. — с. 91.
4. Кондрашева И. Г., Бондаренко Е. В., Еримбетов К. Т., Калашникова Е. Е., Гончарова А. Я. / Исследование противоопухолевой активности оригинального производного роданина ПАМ-14 на модели Карциномы легкого Lewis // Сборник тезисов Сеченовского Международного Биомедицинского Саммита 2017 (СМБС-2017), 16–20 июня 2017 г., Москва. М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, 2017. — 106 с. — с. 69–70.
5. 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 на изобретение РФ № 2521390. Опубликовано 27.06.2014 Бюл. № 18.
6. Розиев Р. А., Гончарова А. Я., Еримбетов К. Т., Подгородниченко В. К., Хомиченок В. В. Средство, обладающее антипролиферативным и антиметастатическим действием, для лечения опухолевых заболеваний // Патент на изобретение РФ № 2522449. Опубликовано 10.07.2014 Бюл. № 19.
7. Рослый И. М., Водолажская М. Г. Сравнительные подходы в оценке состояния человека и животных: 1. цитолитический синдром или фундаментальный механизм // Журнал вестник ветеринарии — 2007. — № 43. — С. 63–66.
8. Coulambe S. S., Favreon G. New the semimicro method determination of urea // Clin. Chem. — 1963. — Vol. 1. — № 9. — P. 23–26.

9. Erimbetov K. T. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism / Erimbetov K. T., Obvintseva O. V., Fedorova A. V., Zemlyanoy R. A., Solovieva A. G. // Ukrainian Journal of Ecology. — 2019. — Vol. 9. — № 4. — P. 651–656.
10. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpi J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. (2005). SAR and 3D-QSAR Studies on Thiadiazolidinone Derivatives: Exploration of Structural Requirements for Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors. J Med Chem, 48, 7103–7112.
11. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. (2002). First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β) Inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's. J Med Chem, 45, 1292–1299.
12. Ravinder Singh Bhatti. Recent Pharmacological Developments on Rhodanines and 2,4-Thiazolidinediones / Ravinder Singh Bhatti, Sakshi Shah, Suresh, Pawan Krishan, Jagir S. Sandhu // Int. J. Med. Chem. - 2013. - Vol 2013. Article ID 793260 — 16 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>.

Zemlyanoy R.^{1,2}, Erimbetov K.^{1,2}, Fedorova A.¹

The effect of the 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one clathrate complex with betadex on protein metabolism, growth and development of Wistar

Abstract. *The clathrate complex of 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one with betadex was developed for the first time. 1: 5 ratio obtained by the solid-phase synthesis method, which has a crystalline form in the form of nanoparticles with an average size of 40.5 nm. In the present work, the effect of the created nanoscale form of 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one on protein metabolism, growth and development of Wistar rats was first studied. It was shown that the administration of 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one nanosized form in rats at doses of 10.0 and 20.0 mg / kg body weight activates the biosynthetic system and promotes an increase in protein deposition in their body. Nitrogen retention in rats of the experimental groups compared with the control increased by 20.0% ($P \leq 0.05$) due to a decrease in its endogenous losses, and the urea content in the blood serum was lower by 24.1 and 26.4%, respectively, compared to control. In rats of the experimental groups, the concentration of total protein ($P \leq 0.05$), albumin ($P \leq 0.05$) and globulins in the blood was higher compared to the control. It was found that in female rats of the experimental groups, in comparison with the control and intact animals, their growth and development were statistically significantly higher. In this case, the optimal dose of the nanoscale form of 3- (2 — phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one is a dose of 10.0 mg / kg of rat body weight.*

Key words: Wistar rats, compound 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one, betadex, clathrate complex, protein metabolism, growth and development, urea, blood proteins, nitrogen balance.

Authors:

Zemlyanoy R. — post-graduate student; e-mail: ruslan47zemljanoi@gmail.com;

Erimbetov K. — Dr. Habil. (Biol. Sci.); e-mail: erimbetovkt@mail.ru;

Fedorova A. — post-graduate student; e-mail: ledifav@yandex.ru.

¹ All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — a branch of the Federal Scientific Center for Animal Husbandry named after Academy Member L. K. Ernst, 249013, Russia, Kaluga Region, Borovsk, the village of Institute;

² Scientific Research Center «Park of Active Molecules» LLC, 249031, Russia, Kaluga Region, Obninsk, Kievskoe Shosse, 3.

References

1. European Convention «On the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes» (ETS N 123) of March 18, 1986 — access mode: <https://www.ru/abro/11036> (accessed 15.03. 2017).
2. Zhavoronkov L. P. Fundamentals of applied biomedical statistics. Toolkit. Obninsk: FSBI MRRC of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2012. 60 p.
3. Zemlyanoy R. A. The creation of a clathrate complex of β -cyclodextrin with a derivative of thiocyanate / Zemlyanoy R. A., Erimbetov K. T., Bondarenko E. V., Goncharova A. Ya., Frog E. S. // Experimental and clinical pharmacology. — 2018. — Vol. 81. — P. 91.
4. Kondrasheva I. G., Bondarenko E. V., Erimbetov K. T., Kalashnikova E. E., Goncharova A. Ya. / Study of the antitumor activity of the original PAM-14 throat derivative on the Lewis lung carcinoma model // Abstracts of Sechenov International Biomedical Summit 2017 (SMBS-2017), June 16–20, 2017, Moscow. M.: Publishing house FSAEI HE First MG MU them. THEM. Sechenova of the Ministry of Health of Russia, 2017. — 106 p. — P. 69–70.
5. Roziev R. A., Goncharova A. Ya., Erimbetov K. T., Podgorodnichenko V. K., Khomichenok V. V., Novozhilova N. E. Derivative of Rodanin and a tool for the prevention of tumor diseases // Patent for the invention of the Russian Federation No. 2521390. Published on June 27, 2014 Bull. Number 18.
6. Roziev R. A., Goncharova A. Ya., Erimbetov K. T., Podgorodnichenko V. K., Khomichenok V. V. An agent with antiproliferative and antimetastatic action for the treatment of tumor diseases // Patent for the invention of the Russian Federation No. 2522449. Published on July 10, 2014 Bull. Number 19.
7. Rosly I. M., Vodolazhskaya M. G. Comparative approaches in assessing the condition of humans and animals: 1. cytolytic syndrome or fundamental mechanism // Journal of Veterinary Medicine — 2007. — №. 43. — P. 63–66.
8. Coulambe S. S., Favre G. New the semimicro method determination of urea // Clin. Chem. — 1963. — Vol. 1. — № 9. — P. 23-26.
9. Erimbetov K. T. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism / Erimbetov K. T., Obvintseva O. V., Fedorova A. V., Zemlyanoy R. A., Solovieva A. G. // Ukrainian Journal of Ecology. — 2019. — Vol. 9. — № 4. — P. 651–656.
10. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpi J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. (2005). SAR and 3D-QSAR Studies on Thiadiazolidinone Derivatives: Exploration of Structural Requirements for Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors. J Med Chem, 48, 7103–7112.
11. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. (2002). First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β) Inhibitors:Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's. J Med Chem, 45, 1292–1299.
12. Ravinder Singh Bhatti. Recent Pharmacological Developments on Rhodanines and 2,4-Thiazolidinediones / Ravinder Singh Bhatti, Sakshi Shah, Suresh, Pawan Krishan, Jagir S. Sandhu //Int. J. Med. Chem.-2013.-Vol 2013. Article ID 793260 — 16 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>.