

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 21 МАЯ 2020

**ТОКСИЧНОСТЬ НАНОРАЗМЕРНОЙ ФОРМЫ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА ПРИ
ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ КРОЛИКАМ**

^{1,2}Еримбетов К.Т., ^{1,2}Федорова А.В., ²Гончарова А.Я., ²Бондаренко Е.В., ³Хомякова Т.И.,
^{1,2}Земляной Р.А.

¹ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФГБНУ «Федеральный
научный центр животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста», 249013, Калужская область, г.
Боровск, пос. ВНИИФБиП, 8-495- 996-34-15, bifip@kaluga.ru

²ООО Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», 249031, Калужская
область, г. Обнинск, ул. Киевское шоссе, д. 3, 8-484-39 -9-72-58, biomed@pam-alliance.ru

³Научно-исследовательский институт морфологии человека, 117418, г. Москва, ул.
Цюрупы, д. 3, 8-499-120-80-65, morfolhum@mail.ru

Резюме. В представленной работе впервые создан клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном в соотношении 1:10, имеющий кристаллическую форму и со средним размером частиц 35,3 нм. Впервые исследована токсичность наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона при однократном внутрижелудочном введении кроликам Советская Шиншилла в токсических дозах 50 и 100 мг/кг массы тела. В результате проведенных исследований установлено, что наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона при однократном внутрижелудочном введении кроликам не влияет на их поведение, изменения массы тела и общее состояние, биохимические и гематологические показатели крови и тем самым не оказывает негативного воздействия на функциональное состояние органов и систем организма животных.

Ключевые слова: токсичность, биохимические и гематологические показатели, наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона, арабиногалактан, кролики, внутрижелудочное введение.

**THE TOXICITY OF THE NANOSCALE FORM OF 20-HYDROXYECDYSONE IN A
SINGLE INTRAGASTRIC ADMINISTRATION TO RABBITS**

^{1,2}Erimbetov K.T., ¹Fedorova A.V., ²Goncharova A.Ya., ²Bondarenko E.V., ³Khomyakova T.I.,
^{1,2}Zemlyanoy R.A.

All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition - a
branch of the Federal Science Center of Animal Husbandry named after Academy Member L.K.
Ernst, Kaluga Region, Russian Federation, 249013, Kaluga Region, Borovsk, pos. Institute, 8-
495-996-34-15, bifip@kaluga.ru

– Research Center “Park of Active Molecules”, Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249031, Kaluga Region, Obninsk, ul. Kiev highway, 3, 8-484-39 -9-72-58, biomed@pam-alliance.ru;

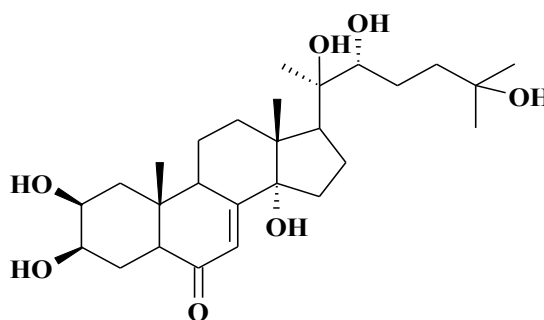
– Research Institute of Human Morphology, 117418, Moscow, ul. Tsyurupy, d. 3, 8-499-120-80-65, morfolhum@mail.ru

Abstract. In the present work, the clathrate complex of 20-hydroxyecdysone with arabinogalactan in a ratio of 1:10 was first created, having a crystalline form and with an average particle size of 35.3 nm. For the first time, the toxicity of a nanoscale form of 20-hydroxyecdysone was studied for a single intragastric administration to Soviet Chinchilla rabbits at toxic doses of 10 and 50 mg / kg body weight. As a result of the studies, it was found that the nanoscale form of 20-hydroxyecdysone with a single intragastric administration to rabbits does not affect their behavior, changes in body weight and general condition, biochemical and hematological parameters of blood, and thus does not adversely affect the functional state of animal organs and systems.

Key words: toxicity, biochemical and hematological parameters, nanoscale form of 20-hydroxyecdysone, arabinogalactan, rabbits, intragastric administration.

ВВЕДЕНИЕ.

Экдистероиды относятся к классу стероидных соединений фауны и флоры и благодаря своим уникальным свойствам, физиологической активности вызывает интерес у исследователей разных стран. В природе экдистероиды синтезируются беспозвоночными для контроля процессов, сопровождающихся сложной перестройкой организма, таких как линька, метаморфоз, диапауза (зооэкдистероиды). Соединения экдистероидной природы широко представлены и в растениях, так называемые фитоэкдистероиды (ФЭ). В основном в них представлены экдизон и 20-гидроксиэкдизон (20-Е). Они различаются гидроксильной группой в 20-м положении [6]. Ниже представлена эмпирическая и структурная формулы, а также молекулярная масса 20-Е:



Эмпирическая формула: $C_{27}H_{44}O_7$

Молекулярная масса: 480,64

В настоящее время ведутся интенсивные исследования ФЭ, в частности их свойства регулировать процессы метаболизма в организме [3]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что 20-Е является адаптогеном, который ассоциируется с ее анаболической активностью: повышение массы тела и общего количества белка в почках, сердце и печени [2]. Широкий спектр физиологических эффектов 20-Е в сочетании с его безопасностью может быть основанием для практического применения в качестве индивидуального средства, так и в составе композиций. Особенно важным и интересным является свойство 20-Е регулировать физиологические функции при различных патологических состояниях и метаболические процессы в организме [3, 12]. По данным зарубежных авторов [10, 11], 20-Е повышает биосинтез белков путем активации сигналов через PKB/Akt (протеинкиназа B/Akt киназа (RAC-альфа серин/треониновая протеинкиназа) на мишень комплекса рапамицин 1 (mTORC1).

Вместе с тем не исследованы проблемы направленные на повышение растворимости в различных средах, улучшение биологической доступности, снижение предлагаемых доз для практического применения и пролонгации действия 20-Е. Для решения выше указанной проблемы приемлемым является создание наноразмерной формы 20-Е на основе получения клатратных комплексов с клатратообразователями (циклодекстрины, арабиногалактан и гуммиарабик и др.) с применением твердофазного и жидкофазного методов синтеза. Клатратный комплекс 20-Е с клатратообразователями позволяют улучшить их физико-химические свойства, что может в разы повысить растворимость в водных средах и биологическую доступность и, в конечном итоге, обеспечить снижение эффективных доз для практического применения в медицине [8, 9]. В связи с этим актуальным является создание растворимой, биодоступной наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона и исследование ее токсичности на лабораторных животных.

Целью работы была разработка наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона и изучение ее токсичности при однократном внутрижелудочном введении кроликам Советская Шиншилла в токсических дозах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Исследования токсичности наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона при однократном внутрижелудочном введении кроликам Советская Шиншилла была выполнена согласно методическим рекомендациям, представленном в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7] и монографии [1].

Клатратный комплекс 20-Е (наноразмерная форма) с арабиногалактаном создавался с применением способа твёрдофазного синтеза на шаровой мельнице Активатор 2S с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония диаметры 3, 5 и 10 мм. Измерение размера полученных частиц проведено на приборе Zetasizer Nano ZS.

В соответствии с целью работы проведен эксперимент на 10 кроликах самцах породы Советская Шиншилла. Масса тела кроликов составляла 2,7 – 3,3 кг. Кролики находились в стандартных условиях вивария, имели свободный доступ к гранулированному корму К-122-110, сену и водопроводной питьевой воде. Все исследовательские работы с крысами проведены в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур (СОП), которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных, используемых для исследовательских и иных научных целей [4].

Токсические дозы на кроликах при однократном внутрижелудочном введении наноразмерной формы в лекарственной форме - капсулы составили 50 и 100 мг/кг массы тела животных, которые превышали эффективную дозу в 50 и 100 раз (1 мг/кг массы тела). По 5 кроликов приходилось на каждую исследуемую дозу наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона. Из капсульной массы готовили водную гомогенную суспензию. Наноразмерную форму 20-гидроксиэкдизона в виде суспензии в исследуемых дозах 50 и 100 мг/кг массы тела, приготовленную индивидуально для каждого кролика, вводили однократно внутрижелудочно, с помощью мягкого полипропиленового зонда, в объеме 4,5-5,0 мл.

После введения наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона наблюдение за кроликами производили в течение 14 суток. В процессе эксперимента исследовали влияние наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона на общее состояние, особенности поведения и двигательной активности, изменения массы тела кроликов.

С целью анализа биохимических и гематологических показателей кровь брали из краевой вены уха кролика в объеме 2,0-2,5 мл.

До введения наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона и после 24 часов в цельной венозной крови определяли морфологический состав крови по следующим показателям: количество эритроцитов, гематокрит, уровень гемоглобина, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов и их процентное содержание, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов. В сыворотке крови в эти же сроки анализировали следующие биохимические показатели: общий белок, общий билирубин,

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 21 МАЯ 2020 мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицериды, а также активность ферментов щелочной фосфатазы (ЩФ) (КФ 3.1.3.1), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (КФ 1.1.1.27), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (КФ 2.6.1.1), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (КФ 2.6.1.2), креатинфосфокиназы (КК) (КФ 2.7.3.2), альфа-амилазы (КФ 3.2.1.1).

На гематологическом анализаторе «Abacus junior vet» (Австрия) проводили анализ и подсчет форменных элементов крови. С помощью наборов, производимых компанией «Юнимед» на автоматическом биохимическом анализаторе «АРД-300» (Германия) анализировали биохимические показатели сыворотки крови.

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с применением параметрических и непараметрических методов. Различия между группами считались статистически значимыми при $P \leq 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В результате проведенных исследований получен новый клатратный комплекс 20-Е с арабиногалактаном при масс. соотношении: 20-Е: арабиногалактан 1:10. Полученный клатратный комплекс имеет кристаллическую форму и выделен в виде наночастиц мелкодисперсного подвижного порошка светло желтого цвета со средним размером частиц 35,3 нм.

Результаты токсикологических исследований показали, что при однократном внутрижелудочном введении кроликам наноразмерной формы 20-Е в дозах 50 и 100 мг/кг за период наблюдения не отмечено ее влияния на поведенческие реакции, шерстный покров, потребление корма, общее состояние, изменение массы тела животных. Масса тела подопытных кроликов, находилась в пределах $3,0 \pm 0,3$ кг.

Данные исследований биохимических показателей сыворотки крови свидетельствуют об отсутствии различий в метаболизме и функциональном состоянии органов и систем организма кроликов, которым вводилась наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона в токсических дозах 50 и 100 мг/кг массы тела, по сравнению с фоновыми значениями (табл.1). Изучаемые биохимические показатели сыворотки крови соответствовали референсным значениям, характерных для кроликов.

Таблица 1 - Биохимические показатели сыворотки крови кроликов при однократном внутрижелудочном введении наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона в дозах 50 и 100 мг/кг ($M \pm m$, $n=5$)

Показатели	Наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона, доза 50 мг/кг		Наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона, доза 100 мг/кг	
	До введения	Через 24	До	Через 24 часа

		часа	введения	
Альфа-амилаза, Ед/л	175,7 ± 4,9	159,3 ± 5,8	142,8 ± 4,0	154,0 ± 3,6
Альбумин, г/л	45,0 ± 1,2	48,7 ± 0,9	43,5 ± 0,8	47,3 ± 1,0
ЩФ, Ед/л	75,6 ± 8,4	88,2 ± 9,9	74,1 ± 8,6	98,0 ± 7,7
АЛТ, Ед/л	40,1 ± 2,3	43,4 ± 3,2	39,0 ± 2,5	41,4 ± 2,4
АСТ, Ед/л	39,7 ± 3,1	42,2 ± 4,0	38,4 ± 3,0	40,3 ± 2,2
Общий билирубин, мкмоль/л	0,43 ± 0,2	0,47 ± 0,1	0,65 ± 0,2	0,49 ± 0,2
Общий холестерин, ммоль/л	0,80 ± 0,12	0,62 ± 0,10	0,73 ± 0,18	0,56 ± 0,22
Креатинин, мкмоль/л	111,5 ± 15,3	160,5 ± 23,9	120,7 ± 10,7	154,4 ± 9,7
КК, Ед/л	354,2 ± 123,3	678,4 ± 139,1	456,7 ± 98,0	709,8 ± 111,4
ЛДГ, Ед/л	1020,0 ± 150,2	1203 ± 189,1	989,8 ± 124,7	1189 ± 156,4
Триглицериды, ммоль/л	0,75 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,65 ± 0,07	0,54 ± 0,06
Общий белок, г/л	66,93 ± 1,39	69,98 ± 0,49	67,93 ± 1,16	70,85 ± 0,97
Мочевина, ммоль/л	6,62 ± 0,21	5,23 ± 0,24	6,85 ± 0,33	5,54 ± 0,30

Примечание: здесь и далее *P ≤ 0,05 по U-тесту при сравнении с фоновым значением

В результате исследований морфологического состава периферической крови было установлено, что у кроликов, получавших наноразмерную форму 20-гидроксиэкдизона в токсических дозах 50 и 100 мг/кг массы тела, по сравнению с исходными фоновыми показателями отсутствовали статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2 – Морфологический состав периферической крови кроликов при однократном внутрижелудочном введении наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона в дозах 50 и 100 мг/кг (M ± m, n=5)

Показатели	Наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона, доза 50 мг/кг		Наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона, доза 100 мг/кг	
	До введения	Через 24 часа	До введения	Через 24 часа

Эритроциты, 10^{12} /л	5,97±0,12	6,16±0,17	5,80±0,16	6,02 ± 0,12
Гемоглобин, г/л	132 ± 1	140 ± 2	134 ± 2	145 ± 3
Гематокрит, %	39,5 ± 1,26	41,3±1,19	37,8 ± 0,57	39,5 ±1,51
Объем эритроцитов, фл	58 ± 3	62 ± 5	65 ± 4	66 ± 3
Содержание гемоглобина в эритроците, пг	22,4 ± 0,31	22,3 ± 0,20	22,1 ± 0,14	22,4 ±0,30
Лейкоциты, 10^9 /л	9,20 ± 0,66	8,88 ± 0,48	8,74 ± 0,27	9,07 ± 0,39
Лимфоциты, 10^9 /л	6,62 ± 0,31	6,11 ± 0,21	6,07 ± 0,44	6,47 ± 0,18
Моноциты-эозинофилы, 10^9 /л	0,31 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,28 ± 0,02
Гранулоциты, 10^9 /л	2,27 ± 0,13	2,48 ± 0,14	2,41 ± 0,07	2,32 ± 0,11
Лимфоциты, %	71,96 ± 4,78	68,81 ± 2,33	69,45 ± 2,60	71,33 ±4,08
Соотношение моноциты/эозинофилы, %	3,37 ± 0,26	3,26 ± 0,19	2,97 ± 0,21	3,09 ± 0,11
Гранулоциты, %	24,67 ± 0,71	27,93 ± 1,49	27,57 ± 0,84	25,58 ±1,23
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	229±15	205±18	203±19	234±17
Тромбокрит, %	0,14±0,02	0,10±0,01	0,12±0,03	0,13±0,03
Объем тромбоцитов, фл	6,2 ± 0,13	6,3 ± 0,11	6,1 ± 0,13	6,2 ± 0,07

По данным наблюдения за кроликами, биохимических и гематологических исследований при однократном внутрижелудочном введении кроликам породы Советская Шиншилла наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона в дозах 50 и 100 мг/кг массы тела не выявлено влияния на обмен веществ и функциональное состояние внутренних органов и систем организма животных.

Отсутствие токсических эффектов на организм кроликов наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона позволяют рекомендовать ее в качестве безопасного лекарственного средства для дальнейшего медицинского применения.

Литература

1. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике: монография / Т.А. Гуськова, А.Л. Хохлов, Б.К. Романов, Р.Н. Аляутдин, О.А. Синицина, С.А. Спешилова, М.К. Корсаков, Т.Н. Николаева, С.В. Романова, Н.В. Чудова; под ред. А.Л. Хохлова. – Москва-Ярославль: ООО «Фотолайф», 2018, - 275 с.
2. Володин В.А., Сидорова Ю. С., Мазо В.К. 20-гидроксиэкдизон – растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании //Вопросы питания.-2013.- Т.82.- №6.- С.24-30.

3. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г. Влияние добавки 20-гидроксиэкдизона на азотистый метаболизм и продуктивность поросят в период интенсивного выращивания // Проблемы биологии продуктивных животных. 2019. - № 4. - С. 44-52. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.44-52.
4. 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).
5. Жаворонков Л.П. Основы прикладной медико-биологической статистики. Методическое пособие. Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 2012. 60 с.
6. Политова Н.К., Ковлер Л.А., Володин В.В., Лукша В.Г., Пшунетлева Е.А. Химическая модификация 20-гидроксиэкдизона и исследование мембранотропных свойств его производных // Химия растительного сырья.- 2001.- №2. – С. 69-81.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Миронов А.Н., Бутянян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. - М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К. Клатратный комплекс арабиногалактана или гуммиарабика с 20-гидроксиэкдизоном, способ его получения (варианты), фармацевтическая композиция и лекарственное средство // Патент на изобретение РФ № 2572334. Опубликовано 10.01.2016 Бюл. № 1.
9. Федорова А.В., Еримбетов К.Т., Бондаренко Е.В., Гончарова А.Я., Фрог Е.С. Разработка наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018, Том 81, Приложение с. 254.
10. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle // Domest Anim Endocrinol. 2016 Jul; 56(Suppl): S23–S32. 10.1016/j.domaniend.2016.02.012.
11. Anthony T.G., Mirek E.T., Bargoud A.R., Phillipson-Weiner L, DeOliveira C.M., Wetstein B., Graf B.L., Kuhn P.E., Raskin I. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone (20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats. Appl Physiol Nutr Metabol. 2015;40:1324–1328.
12. 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. - Т. 9. - № 4. – С. 651-656.

REFERENCES

1. Drug safety: from preclinic to clinic: monograph / T.A. Guskova, A.L. Khokhlov, B.K. Romanov, R.N. Alyautdin, O.A. Sinitsina, S.A. Speshilova, M.K. Korsakov, T.N. Nikolaev, S.V. Romanova, N.V. Chudova; under the editorship of A.L. Khokhlova. - Moscow-Yaroslavl: LLC Photolife, 2018, - 275 p. [In Russian].
2. Volodin V.A., Sidorova Yu.S., Maso V.K. 20-hydroxyecdysone - a plant adaptogen: anabolic effect, possible use in sports nutrition // Nutrition Issues.-2013.- T.82.- No. 6.- P.24-30. [In Russian].
3. Erimbetov K.T., Obvintseva OV, Solovyova A.G. The effect of 20-hydroxyecdysone supplementation on nitrogen metabolism and piglet productivity during intensive rearing // Problems of the biology of productive animals. 2019.- No. 4. - S. 44-52. DOI: 10.25687 / 1996-6733.prodanimbol.2019.4.44-52. [In Russian].
4. 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). [In Russian].
5. 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. [In Russian].
6. Politova N.K., Kovler L.A., Volodin V.V., Luksha V.G., Pshunetleva E.A. The chemical modification of 20-hydroxyecdysone and the study of the membranotropic properties of its derivatives // Chemistry of Plant Raw Materials.- 2001.- No. 2. - P. 69-81. [In Russian].
7. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. - Mironov A.N., Butyanyan N.D., Vasiliev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A., Orekhov S.N., Sakaeva I.V., Uteshev D.B., Yavorsky A .N. - M.: Grif and K, 2012 .- 944 p. [In Russian].
8. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K. Clathrate complex of arabinogalactan or gum arabic with 20-hydroxyecdysone, method for its preparation (options), pharmaceutical composition and drug // Patent for invention of the Russian Federation No. 2572334. Published on January 10, 2016 Bull. Number 1. [In Russian].
9. Fedorova A.V., Erimbetov K.T., Bondarenko E.V., Goncharova A.Ya., Frog E.S. Development of a nanoscale form of 20-hydroxyecdysone // Experimental and Clinical Pharmacology. 2018, Volume 81, Appendix p. 254. [In Russian].
10. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle // Domest Anim Endocrinol. 2016 Jul; 56(Suppl): S23–S32. 10.1016/j.domaniend.2016.02.012.
11. Anthony T.G., Mirek E.T., Bargoud A.R., Phillipson-Weiner L, DeOliveira C.M., Wetstein B., Graf B.L., Kuhn P.E., Raskin I. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 21 МАЯ 2020
(20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats. Appl Physiol Nutr Metabol. 2015;40:1324–1328.

12. 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. - Т. 9. - № 4. – С. 651-656.