

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОРИГИНАЛЬНОГО КЛАТРАТНОГО  
КОМПЛЕКСА 3-(2 –ФЕНИЛЭТИЛ)-2-ТИОКСО-1,3 ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА С  
БЕТАДЕКСОМ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ КРОЛИКАМ**

<sup>1,2</sup>Еримбетов К.Т., <sup>1,2</sup>Земляной Р.А., <sup>2</sup>Гончарова А.Я., <sup>2</sup>Бондаренко Е.В.,

<sup>3</sup>Хомякова Т.И., <sup>1</sup>Федорова А.В.

<sup>1</sup>ВНИИ 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

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

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

**Резюме.** Клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она был впервые получен твёрдофазным методом синтеза на шаровой планетарной мельнице и имеет кристаллическую форму в виде наночастиц со средним размером частиц 40,5 нм. Проведена токсикологическая оценка разработанного клатратного комплекса 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом при однократном внутрижелудочном введении кроликам Советская Шиншилла в дозах 42 и 84 мг/кг массы тела. Впервые выявлено, что клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом при однократном внутрижелудочном введении кроликам в исследуемых токсических дозах хорошо переносится животными и, по данным проведенных биохимических тестов, не влияет на функциональное состояние основных внутренних органов и морфологический состав периферической крови.

**Ключевые слова:** кролики, токсикологическая оценка, биохимические показатели, морфологический состав крови, бетадекс, 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-он, клатратный комплекс.

**TOXICOLOGICAL ASSESSMENT ORIGINAL CLATHRATE COMPLEX 3- (2-PHENYLETHYL) -2-THIOXO-1,3-THIAZOLIDINE-4-ONE WITH A SINGLE ADMINISTRATION BETADEKSOM RABBITS**

<sup>1,2</sup>Erimbetov K.T., <sup>1,2</sup>Zemlyanoy R.A., <sup>2</sup>Goncharova A.Ya., <sup>2</sup>Bondarenko E.V.,

<sup>3</sup>Khomyakova T.I., <sup>1</sup>Fedorova A.V.

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.** The clathrate complex 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one was first obtained by the solid-phase synthesis method on a planetary ball mill and has a crystalline form in the form of nanoparticles with an average particle size of 40.5 nm. A toxicological assessment of the developed clathrate complex of 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one with betadex was carried out with a single intragastric administration to Soviet Chinchilla rabbits in doses of 42 and 84 mg / kg body weight. For the first time, it was revealed that the clathrate complex 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one with betadex with a single intragastric administration to rabbits in the studied toxic doses is well tolerated by animals and, according to biochemical tests, does not affect on the functional state of the main internal organs and the morphological composition of peripheral blood.

**Key words:** rabbits, toxicological assessment, biochemical parameters, blood morphological composition, betadex, 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one, clathrate complex.

## **ВВЕДЕНИЕ.**

В настоящее время весьма перспективным является класс соединений, относящиеся к роданинам, на основе которых можно разработать средства медицинского применения. Соединения роданинового ряда - это органические молекулы, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина [11]. Имеются сведения, что роданины проявляют широкий спектр физиологических эффектов и в связи с этим они являются теми соединениями, на

основе их следует разрабатывать как лекарственные средства, так и биологически активные добавки к пище. 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  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ). Для производного роданина 3- (2-фенилэтил) -2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она ингибирующая активность, выраженная в виде IC<sup>50</sup>, составляет 35 мкМ [9, 10]. GSK3 $\beta$  участвует в регуляции примерно 50 белков и локализован как в цитозоле, так и внутри ядра. GSK3 $\beta$  играет ключевую роль в регуляции усвоения глюкозы и ее конверсии в гликоген, усиления синтеза мышечного белка, увеличения пула рецепторов стероидных гормонов, готовых к активации агонистами, что возможно получение анаболического эффекта при применении 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она [2, 6, 7, 8].

На сегодняшний день 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-он относится к малоисследованным молекулам и по физико-химическим свойствам – к нерастворимым в водной среде соединениям. В связи с этим актуальным является создание на основе данного соединения клатратного комплекса с бетадексом, позволяющего повысить показатели растворимости и конечном счете биодоступности, и исследовать его токсичность.

**Целью исследований** была токсикологическая оценка нового клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом при однократном внутрижелудочном введении кроликам Советская Шиншилла.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.**

Токсикологическая оценка нового клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом при однократном внутрижелудочном введении кроликам Советская Шиншилла была проведена в соответствии с методическими рекомендациями, изложенными в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [4] и Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5].

Клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом 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 с бетадексом при их разных соотношениях методами спектроскопий в УФ диапазоне [2].

Для решения поставленной цели эксперимент выполнен на 10 кроликах самцах породы Советская Шиншилла (самцы, масса тела 3,0-3,5 кг). Животные содержались в

стандартных условиях вивария, имели свободный доступ к гранулированному корму К-122-110, пшенице и сено и водопроводной питьевой воде.

Исследованные токсические дозы на кроликах при однократном внутрижелудочном введении клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в капсулах составили 42 и 84 мг/кг массы тела животных, что в 10 и 20 раз превышали высшую терапевтическую дозу для человека (4,2 мг/кг массы тела). В каждой исследуемой дозе введения клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом было по 5 животных. При этом использовали внутрижелудочное введение как основной способ клинического применения – прием внутрь. Капсульную массу смешивали с 1% крахмальным гелем до суспензии гомогенного состояния, используя для этой цели магнитную мешалку в течение 10 минут и многократный забор в шприц зонда. Клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в виде суспензии в 1% крахмальном геле в исследуемых дозах 42 и 84 мг/кг, рассчитанной индивидуально для каждого животного, вводили кроликам однократно внутрижелудочно, с помощью мягкого полипропиленового зонда, в объеме 4,5-5,0 мл.

Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 суток после введения клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом. Регулярно изучали и фиксировали общее состояние, особенности поведения и двигательной активности, регистрировали сроки развития интоксикации и гибели животных, и изменения массы тела выживших особей.

До введения клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом, а также через 24 часа после его назначения в цельной венозной крови исследовали следующие гематологические показатели: 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 определяли следующие биохимические показатели: общий белок, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, 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).

Для определения указанных показателей кровь брали из краевой вены уха кролика в объеме 2,0-2,5 мл.

Подсчет форменных элементов крови производили на гематологическом анализаторе «Abacus junior vet» (Австрия). Биохимические показатели сыворотки крови определяли с помощью наборов, производимых компанией «Юнимед» на автоматическом биохимическом анализаторе «АРД-300» (Германия).

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с применением параметрических и непараметрических методов. Различия между группами считались статистически значимыми при  $P \leq 0,05$  [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В процессе разработки впервые синтезированы новые 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.

В результате проведенных исследований установлено, что в условиях 14-суточного наблюдения за подопытными кроликами после однократного внутрижелудочного введения клатратного комплекса 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 42 и 84 мг/кг не влияет на общее состояние и их поведение. Животные имели гладкий шерстный покров, охотно поедали корм, сохраняли обычную двигательную активность. Масса тела кроликов, получавших клатратный комплекс 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 42 и 84 мг/кг, за период наблюдения не изменилась и находилась в пределах  $3,3 \pm 0,2$  кг.

Результаты проведенных биохимических исследований сыворотки крови показали отсутствие различий по комплексу параметров, характеризующих метаболические процессы и функциональное состояние важнейших органов и систем организма кроликов, получавших клатратный комплекс 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 42 и 84 мг/кг, по сравнению с исходными фоновыми значениями (табл.1). При этом по активности фермента КК в сыворотке крови выявлено статистически

Таблица 1 - Биохимические показатели сыворотки крови кроликов при однократном внутрижелудочном введении клатратного комплекса 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 42 и 84 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

| Показатели | Клатратный комплекс 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом, доза 42 мг/кг |               | Клатратный комплекс 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом, доза 84 мг/кг |               |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|            | До введения                                                                                     | Через 24 часа | До введения                                                                                     | Через 24 часа |

|                           |              |              |              |              |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Альфа-амилаза, Ед/л       | 137,6 ± 5,8  | 132,4 ± 8,1  | 176,8 ± 7,0  | 160 ± 9,8    |
| Альбумин, г/л             | 48 ± 1       | 42,8 ± 0,5*  | 44,8 ± 0,9   | 41,8 ± 1,1   |
| ЩФ, Ед/л                  | 69 ± 11,6    | 92,5 ± 17,7  | 100 ± 15,5   | 67,8 ± 6,7   |
| АЛТ, Ед/л                 | 43,2 ± 9     | 49,7 ± 7,5   | 36,3 ± 6,7   | 42,6 ± 5,5   |
| АСТ, Ед/л                 | 41,2 ± 8,8   | 43,4 ± 15,6  | 24,2 ± 2,7   | 30,1 ± 5,1   |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 0,40 ± 0,1   | 0,45 ± 0,3   | 0,85 ± 0,3   | 0,52 ± 0,3   |
| Общий холестерин, ммоль/л | 0,78 ± 0,18  | 0,57 ± 0,14  | 0,66 ± 0,29  | 0,59 ± 0,29  |
| Креатинин, мкмоль/л       | 128,1 ± 12,1 | 153,4 ± 20,6 | 122 ± 5,8    | 144,6 ± 9,1  |
| КК, Ед/л                  | 255 ± 31     | 827,3±273,5* | 225,8 ± 15,1 | 834 ± 294,7* |
| ЛДГ, Ед/л                 | 907,6±207,4  | 1014 ± 751,4 | 363,6 ± 49,1 | 1029 ± 686,3 |
| Триглицериды, ммоль/л     | 0,55 ± 0,13  | 0,77 ± 0,02  | 0,48 ± 0,05  | 0,58 ± 0,09  |
| Общий белок, г/л          | 73,4 ± 0,75  | 65,5 ± 2,46* | 69,1 ± 1,98  | 67,9 ± 2,28  |

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

значимое различие через 24 часа после введения клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в исследуемых дозах по сравнению с фоновыми значениями. Все исследуемые показатели находились в пределах допустимых колебаний, характерных для данного вида лабораторных животных.

Анализ морфологического состава периферической крови показал отсутствие статистически значимых различий у кроликов, получавших клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в изучаемых дозах, по сравнению с исходными фоновыми показателями (табл. 2).

Таблица 2 – Морфологический состав периферической крови кроликов при однократном внутрижелудочном введении клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом в дозах 42 и 84 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

| Показатели                                  | Клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом, доза 42 мг/кг |               | Клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом, доза 84 мг/кг |               |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                             | До введения                                                                                    | Через 24 часа | До введения                                                                                    | Через 24 часа |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$           | 8,87±0,78                                                                                      | 7,1±0,7       | 9,75±1,07                                                                                      | 7,96±0,77     |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$           | 6,67±1,08                                                                                      | 3,2±1,3       | 7,74±1,06                                                                                      | 3,2±0,81      |
| Моноциты/эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,63±0,03                                                                                      | 0,47±0,19     | 0,67±0,22                                                                                      | 0,50±0,15     |
| Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$         | 1,61±0,47                                                                                      | 3,38±1,01     | 1,34±0,43                                                                                      | 4,27±0,95     |

|                                                    |            |            |            |            |
|----------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Лимфоциты, %                                       | 74,0±5,9   | 43,1±15,4  | 79,4±5,3   | 40,5±10,9  |
| Моноциты/эозинофилы, %                             | 7,3±0,7    | 6,05±2,10  | 6,4±1,8    | 5,8±1,4    |
| Гранулоциты, %                                     | 19,1±5,1   | 50,9±16,7  | 14,2±4,4   | 53,7±10,7  |
| Эритроциты, х 10 <sup>12</sup> /л                  | 6,08±0,23  | 5,56±0,14  | 5,90±0,15  | 5,70±0,17  |
| Гемоглобин, г/л                                    | 142±5      | 133±3      | 137±3      | 132±5      |
| Гематокрит, %                                      | 40,80±1,25 | 37,75±0,57 | 39,52±1,20 | 37,98±1,40 |
| Средний объем эритроцитов, фл                      | 67±1       | 68±1       | 67±1       | 66±1       |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг    | 23,4±0,2   | 23,8±0,5   | 23,2±0,14  | 23,2±0,2   |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л | 348±1      | 350±3      | 346±3      | 349±2      |
| Широта распределения популяции эритроцитов, %      | 13,4±0,2   | 13,5±0,2   | 13,9±0,2   | 13,8±0,1   |
| Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л                   | 235±20     | 149±35     | 211±43     | 160±35     |
| Тромбокрит, %                                      | 0,15±0,01  | 0,09±0,02  | 0,14±0,03  | 0,10±0,02  |
| Средний объем тромбоцитов, фл                      | 6,2±0,2    | 6,1±0,1    | 6,4±0,2    | 6,2±0,3    |
| Широта распределения популяции тромбоцитов, %      | 32,9±0,5   | 33,2±0,8   | 34,7±0,6   | 33,0±1,2   |

Как показали проведенные исследования, клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом при однократном внутрижелудочном введении кроликам породы Советская Шиншилла в дозах 42 и 84 мг/кг хорошо переносился животными и, по данным проведенных биохимических тестов, не влияла на функциональное состояние основных внутренних органов и морфологический состав периферической крови.

Таким образом, полученные экспериментальные данные по изучению токсичности клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с бетадексом на кроликах позволяют рекомендовать его для дальнейших исследований в качестве безопасного лекарственного средства.

### Литература

1. Жаворонков Л.П. Основы прикладной медико-биологической статистики. Методическое пособие. Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 2012. 60 с.

2. Земляной Р.А. Еримбетов К.Т., Бондаренко Е.В., Гончарова А.Я., Фрог Е.С. Создание клатратного комплекса  $\beta$ -циклодекстрина с производным роданина // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Том 81. с. 91.
3. 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.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Р.У.Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. – М. – ОАО «Издательство «Медицина». – 2005. – 832 с.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Миронов А.Н., Бутиянян 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpí 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.
10. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. (2002). First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3  $\alpha$  (GSK-3 $\alpha$ ) Inhibitors:Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's. J Med Chem, 45, 1292-1299.

11. 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>.

## REFERENCES

1. 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].

2. Zemlyanoy R.A. Erimbetov K.T., Bondarenko E.V., Goncharova A.Ya., Frog E.S. Development of a clathrate complex of  $\beta$ -cyclodextrin with a derivative of rhodanine // Experimental and Clinical Pharmacology. 2018.Vol. 81. p. 91. [In Russian].

3. 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. - c. 69-70. [In Russian].

4. Guidance on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Edited by the corresponding member. RAMS, prof. R.U. Khabrieva. 2nd ed., Revised. and add. - M. - JSC "Publishing house" Medicine ". - 2005. - 832 p. [In Russian].

5. 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].

6. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V., Novozhilova N.E. A derivative of rodanin and a means for the prevention of tumor diseases // Patent for the invention of the Russian Federation No. 2521390. Published on June 27, 2014 Bull. Number 18. [In Russian].

7. 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. [In Russian].

8. 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. - T. 9. - № 4. – C. 651-656.

9. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpí 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.
10. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. (2002). First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3  $\alpha$  (GSK-3 $\alpha$ ) Inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's. *J Med Chem*, 45, 1292-1299.
11. 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>.