

УДК 577.121.636.03

DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.58

РАЗРАБОТКА АКТИВНОГО КЛАТРАТА 3-(2 –ФЕНИЛЭТИЛ)-2-ТИОКСО-1,3 ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО БИОДОСТУПНОСТИ

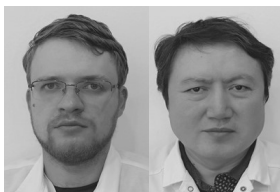
Земляной Р.А.1 – аспирант, Еримбетов К.Т.1,2 – д.б.н., научный руководитель
(ORCID 0000-0003-4314-658X), Федорова А.В. – аспирант, Гончарова А.Я.2 – к.б.н.,
Бондаренко Е.В.2 – к.б.н.

1 ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФГБНУ ФНЦ животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста

2000 Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул»

Ключевые слова: 3-(2–фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-он, роданины, синтез клатратного комплекса, фармакокинетика, биодоступность, наноразмерная форма, фармакокинетические параметры, хроматография

Keywords: 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one, rhodanines, clathrate complex synthesis, pharmacokinetics, bioavailability, nanoscale form, pharmacokinetic parameters, chromatography



РЕФЕРАТ

В настоящее время весьма перспективным при разработке средств медицинского и ветеринарного применения является класс соединений роданинового ряда, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина. Цель работы - разработка химического соединения 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она (ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН) на основе клатрата с β -циклодекстрином (ЦД) - супрамолекулярного соединения (СМС) с улучшенными биофармацевтическими свойствами (растворимость и биологическая доступность). Синтезированы решётчатые клатраты ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД при соотношениях их масс 1:5 и 1:10. СМС представляют собой кристаллический порошок белого с желтым оттенком цвета с размером частиц менее 100 нм. Впервые разработана методика количественного определения ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови собак методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В диапазоне 0,2- 4,0 мкг/мл, калибровочная кривая линейна для ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН при этом уравнение регрессии описывается $y = 3,977 + 30,343 \times X$, с коэффициентом достоверности аппроксимации равным $R^2 = 0,999$. Нижний предел количественного обнаружения - 10 нг/мл. Средние максимальные концентрации (C_{max}) ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови собак при его, а также в виде клатрата однократном пероральном введении, соответственно, составили $0,66 \pm 0,25$ и $3,03 \pm 0,82$ мкг/мл ($P \leq 0,05$). Средние значения параметра AUC (0→t) при введении ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД, соответственно, составили $4,07 \pm 2,15$ мкг×ч/мл и $24,58 \pm 5,66$ мкг×ч/мл ($P \leq 0,05$). По данным фармакокинетического исследования, наилучшей биологической доступностью (БД) обладает клатрат С-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД в соотношении 1:5, полученное значение БД в 6,4 раза превышает аналогичное значение исходного соединения. Заключение, что по биофармацевтическим свойствам наиболее перспективным средством для медицинского и ветеринарного применения является клатрат ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД с массовым соотношением 1:5 и средним размером частиц 40,5 нм.

ВВЕДЕНИЕ

Для медицинского и ветеринарного применения весьма перспективным видятся производные роданина. Они относятся к органическим соединениям, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он [9]. На основе производных роданинов при должном изучении их физико-химических, фармакологических, фармацевтических свойств можно будет разработать новые лекарственные средства.

Из класса роданинов к фармацевтическим приемлемым соединениям можно отнести 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН). Для соединения ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН основным биомишенем является фермент киназы гликогенсинтазы β (GSK3 β), по данным литературы в отношении этого энзима он проявляет ингибирующее действие. Ингибирующая активность, выраженная в виде IC₅₀, составляет 35 мкМ [7, 8]. Фермент GSK3 β принимает участие в функционировании около 50 белков и локализован в цитоплазме и ядре. Энзим GSK3 β играет определяющую роль в регулировании утилизации глюкозы и ее конверсии в гликоген, усилении процессов биосинтеза белков скелетных мышц, повышения пула рецепторов гормонов стероидной природы, готовых к активации агонистами, что возможно проявления анаболического эффекта при использовании ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа [2, 3, 4, 6].

При этом актуальным для данного соединения является улучшение биофармацевтических свойств (растворимость и биологическая доступность) в связи с его неудовлетворительными физико-химическими характеристиками, в частности практически нерастворимостью в водной среде. В целом, это может обусловить снижение общего фармакологического и физиологического действия соединения ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН. В связи с этим одним из решений изменения физико-химических свойств является разработка на основе ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа решётчатого клатрата с β -

циклодекстрином в виде супрамолекулярного соединения. Образование СМС происходит за счет связывания атомно-молекулярных частиц в надмолекулярные структуры посредством химических или физических взаимодействий, в результате чего происходит улучшение их биофармацевтических свойств (растворимость и биологическая доступность), что позволяет уменьшить дозы действующих веществ. Таким образом, изучение образования решётчатых клатратов ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД имеет большое практическое значение для целей получения новых перспективных препаратов с повышенной биологической доступностью.

Целью данной работы явилось разработка активного решётчатого клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД наноразмерной формы и исследование его биодоступности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание решётчатого клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД предусматривало проведение нескольких этапов исследования - физико-химические исследования; синтез; разработка методики количественного анализа ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови; оценка биологической доступности разрабатываемого СМС на собаках.

Решётчатый клатрат ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД синтезирован твёрдофазным методом на планетарной мельнице. Размеры клатрата определены на приборе Zetasizer Nano ZS. Сравнительный анализ СМС ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД при их разных соотношениях был проведен методом ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии. Измерения степени связывания 20-Е в КК в ультрафиолетовом диапазоне проводили на приборе Helios Gamma. Температуру плавления ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД определяли капиллярным методом на приборе SMP40. Растворимость в воде и в других растворителях ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД определяли в соответствии с протоколом Государственной фармакопеи Российской Федерации

(Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд. – М., 2018 - Ч. 1 – 704 с. <<http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>>).

Для оценки биологической доступности ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД изначально была разработана и апробирована методика количественного анализа ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови собак методом ВЭЖХ [1].

Изучение сравнительной биологической доступности ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД проводили в 2 этапа на 5 собаках (самцы, масса тела 10-12 кг). На 1-м этапе собакам однократно перорально в виде капсул желатиновых вводили ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в дозе 100 мг/кг массы тела. На 2-м этапе через 2 недели после 1-го («отмывки организма от препарата») тем же собакам однократно перорально в виде капсул желатиновых вводили клатрат ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД в дозе 100 мг/кг массы тела.

Кровь была взята из подкожной вены голени собак, ее собирали в полипропиленовые пробирки, содержащие 100 мкл 5% Na₂-ЭДТА, через интервалы времени: 0, 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1440 и 1920 минут после введения ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД.

Образцы плазмы крови собак центрифугировали в течение 30 минут при 10 000 об/мин. Далее 0,3 мл плазмы помещали в пробирку 2 мл эппендорф, прибавляли 0,6 мл метанола, перемешивали на вортексе (2500 об/мин, орбита 4 мм) в течение 1 минуты, далее центрифугировали при 18 600 G в течение 1,5 часа при температуре 4°C. Супернатант фильтровали и вводили в хроматограф. Фармакокинетический анализ проводился на основании данных о концентрациях ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в пробах плазмы крови собак. Расчет основных фармакокинетических параметров выполнялся модельно-независимым способом. Для каждого животного были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры [5]:

- AUC(0-t) (мкг'ч/мл) – площадь под фармакокинетической кривой

«концентрация ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа – время» от момента введения до момента последнего измерения концентрации (t);

- AUC(0-∞) (мкг'ч/мл) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа – время» от момента введения до бесконечности, рассчитанная как сумма AUC(0-t) + AUC(t-∞);

- C_{max} (мкг/мл) – максимальное содержание ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови;

- T_{max} (ч) – время достижения максимального содержания ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови;

- T_{1/2} (ч) – период полувыведения – время, за которое выводится половина массы ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа из плазмы крови.

Для определения величины AUC(t-∞) расчёт проводили до момента времени T, при котором прогнозируемая концентрация ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови снижается по экспоненте до 0,1 нг/мл. Величину T оценивали в предположении, что показатель экспоненты в интервале от t до T приблизительно равен значению k, оцененному при аппроксимации опытной кривой концентрации ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа функцией C_{max} e^(-kt). После логарифмирования получается: $\ln 0,1 = \ln C_{max} - kT$, $kT = \ln C_{max} - \ln 0,1$, $T = [\ln(C_{max}/0,1)]/k$. Значение k в интервале от C_{max} до C_t определяли по наклону линии регрессии, построенной для кривой $\ln C$ – время.

Расчёт относительной биодоступности (F) проводился по формуле:

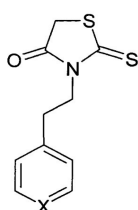
$$F = ([AUC \text{ Клатрат } (0-\infty) \times D \text{ ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа}] / [AUC \text{ ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа } (0-\infty) \times D \text{ Клатрат}]) \times 100\%$$

где AUC Клатрат (0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой клатрата; AUC ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа (0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа; D ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа – доза введенного ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа; DКлатрата – доза введенного клатрата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как указывалось, выше, решётчатый клатрат разрабатывали на основе фармакологически активного соединения ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН из класса роданинов. Данное соединение имеет следующие характеристики: химическое название - 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он; эмпирическую формулу - $C_{11}H_{11}NOS_2$; молекулярную массу - 237,30.

Структурная формула:



Температура плавления находится в пределах 110°C - 112°C .

Внешний вид - порошок желтого цвета, без запаха.

По тесту растворимости относится к легко растворимому в хлороформе, ацетоне, мало растворимому в этаноле, метаноле, 2-пропаноле, гексане, практически не растворимому в воде.

Полученный решётчатый клатрат ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН с ЦД при массовом соотношении 1:5 в виде порошка белого с желтым оттенком цвета имел размер частиц равный 40,5 нм (рис. 1).

В УФ-спектрах растворов клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН с ЦД отмечено значительное снижение интенсивности «максимумов», что свидетельствует о высокой степени его связывания в клатратах (рис. 2). Равновесная концентрация при растворении клатратов ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН с ЦД 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.

С целью метрологической характеристики аналитического метода 8 стандартных калибровочных образцов с содержанием ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН от 0,2 до 4,0 мкг/мл, а также образец с нулевой концентрацией и контрольные пробы были приготовлены с использованием плазмы крови собак и проанализированы 4-кратно. Подробности выполнения методики количественного анализа ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН представлены ранее нами проведенной работе [1].

Данные фармакокинетических исследований свидетельствуют, что до введения ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН и его клатрата с ЦД в плазму крови не обнаруживается содержание изучаемого соединения. В других временных точках в образцах плазмы крови детектируется достаточное для определения количество ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН. Фармакокинетические кривые концентраций ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН в плазме крови после его введения и клатрата приведены на рисунке 3.

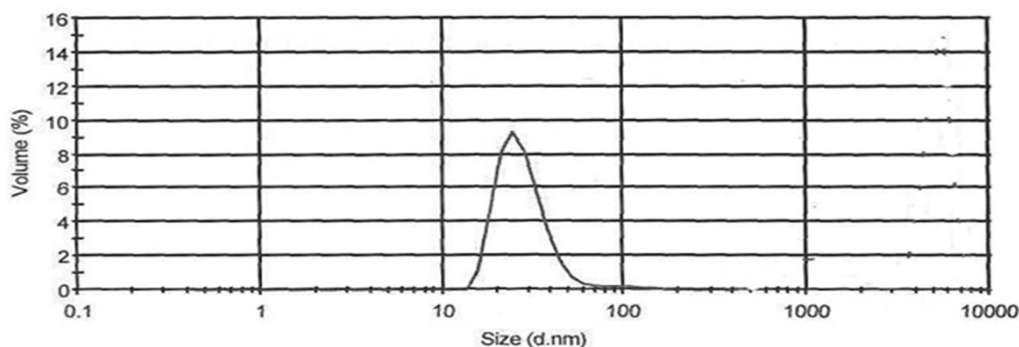


Рис. 1. Размер частиц клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН с ЦД

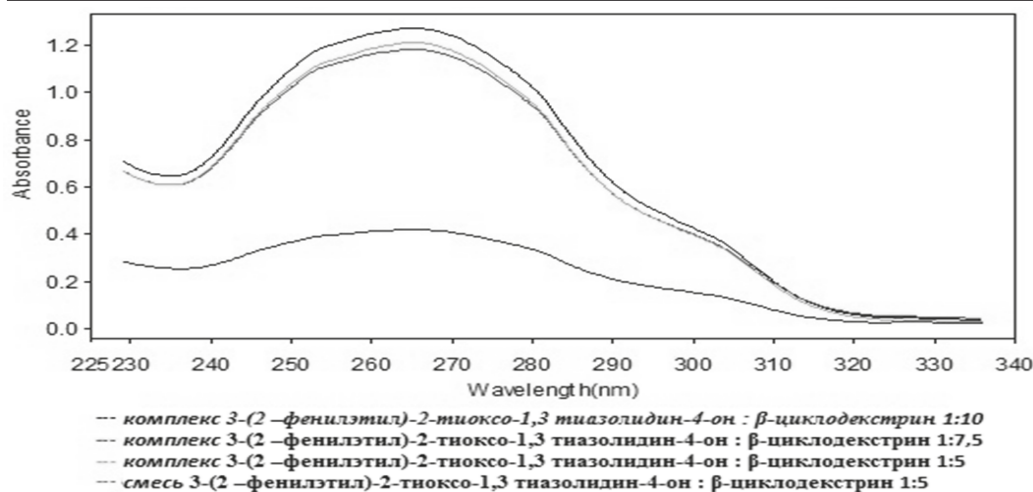


Рис. 2. УФ спектр клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД

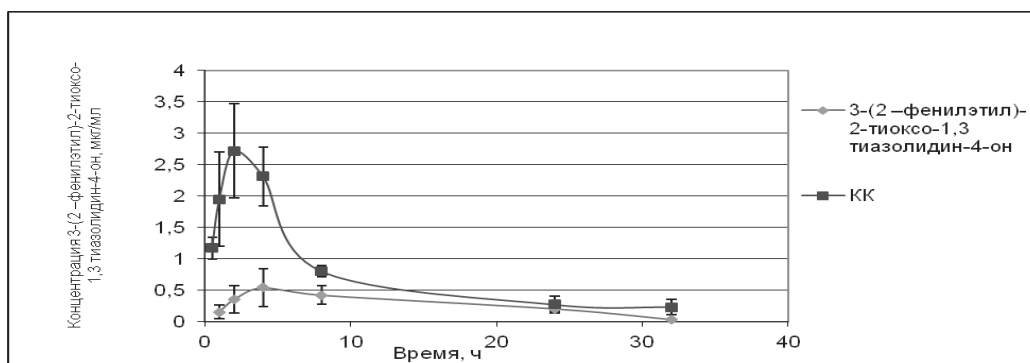


Рис. 3. Фармакокинетические кривые концентраций ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови собак после его введения и клатрата в дозах 100 мг/кг

При введении во всех изучаемых формах, 20-Е относительно быстро всасывается в системный кровоток.

При введении ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД животным его попадание в системный кровоток происходит быстро. При приеме в виде клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа с ЦД в течение длительного времени находится в субмаксимальных концентрациях. Средние максимальные концентрации (C_{max}) ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови собак при его, а также в виде клатрата однократном пероральном введении, соответственно, составили $0,66 \pm 0,25$ и $3,03 \pm 0,82$ мкг/мл ($P \leq 0,05$). Сред-

ние значения параметра AUC ($0 \rightarrow t$), характеризующего общую экспозицию действующего вещества в плазме крови, при введении ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и его клатрата с ЦД, соответственно, составили $4,07 \pm 2,15$ мкг $\times$ ч/мл, а КК - $24,58 \pm 5,66$ мкг $\times$ ч/мл ($P \leq 0,05$). При этом время достижения максимального содержания ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа в плазме крови для двух сравниваемых форм было идентичным ($2,67 \pm 0,82$ ч.). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составлял $4,09 \pm 1,37$ часов для ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОНа и $14,25 \pm 2,06$ часов – клатрата ($P \leq 0,05$).

По результатам проведенных исследований биологическая доступность клатрата

та ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-Она с ЦД относительно исходного соединения составила 603,93 %. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения клатрата ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-Она с ЦД при массовом соотношении 1:5 для дальнейшей разработки лекарственной формы.

ВЫВОДЫ

Впервые синтезированы решётчатые клатраты ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-Она с ЦД при соотношениях их масс в пределах 1:5 и 1:10. Оригинальные СМС представляют собой кристаллический порошок с размером частиц менее 100 нм. Согласно сравнительно-фармакокинетического исследования, наилучшей биологической доступностью (БД) обладает решётчатый клатрат ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-Она с ЦД в соотношении 1:5, полученное значение БД в 6,4 раза превышает аналогичное значение исходного соединения.

Таким образом, по биофармацевтическим свойствам наиболее перспективным средством для медицинского и ветеринарного применения является клатрат ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-Она с ЦД с массовым соотношением 1:5 и средним размером частиц 40,5 нм.

Development of the active clathrate of 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one with β -cyclodextrin and study of its bioavailability. Zemlyanoy R.A.1, post-graduate student, Erimbetov K.T.1,2, Doctor of Biological Sciences (ORCID 0000-0003-4314-658X), Fedorova A.V.1, post-graduate student, Goncharova A.Ya.2, Ph.D., Bondarenko E.V.2, Ph.D. L.K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry - All-Russian Research Institute of Animal Physiology, Biochemistry, and Nutrition, 2000 Research Center "Park of Active Molecules"

ABSTRACT

At present, the class of rhodanine compounds containing 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine residues is very promising in the development of medical and veterinary drugs. The purpose of the work is to develop a chemical compound 3- (2-phenylethyl) -2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-one (ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-ОН) based on clathrate with β -

cyclodextrin (CD) - a supramolecular compound (CMC) with improved biopharmaceutical properties (solubility and bioavailability). The lattice clathrates KhS-3-2-FE-2-TO-1,3T-4-OHa with CD were synthesized at the ratios of their masses 1: 5 and 1:10. CMC is a crystalline powder of white with a yellow tint with a particle size of less than 100 nm. For the first time, a method was developed for the quantitative determination of CHS-3-2-FE-2-TO-1,3T-4-OHa in the blood plasma of dogs by high performance liquid chromatography (HPLC). In the range of 0.2-4.0 $\mu\text{g} / \text{ml}$, the calibration curve is linear for ChS-3-2-FE-2-TO-1,3T-4-OH, while the regression equation is described by $y = 3.977 + 30.343 \times X$, the coefficient of accuracy of the approximation equal to $R^2 = 0.999$. The lower limit of quantitative detection is 10 ng / ml. The average maximum concentrations (C_{max}) of ChC-3-2-FE-2-TO-1,3T-4-OHa in the blood plasma of dogs with it, as well as in the form of a clathrate single oral administration, respectively, were $0.66 \pm 0,25$ and $3.03 \pm 0.82 \mu\text{g} / \text{ml}$ ($P \leq 0.05$). The average values of the parameter AUC ($0 \rightarrow t$) with the introduction of ChS-3-2-FE-2-TO-1,3T-4-On and its clathrate with CD, respectively, were $4.07 \pm 2.15 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ and $24.58 \pm 5.66 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ ($P \leq 0.05$). According to a pharmacokinetic study, the best bioavailability (DB) is possessed by the C-3-2-FE-2-TO-1,3T-4-OHa clathrate with CD in a ratio of 1: 5, the obtained DB value is 6.4 times higher than the same the value of the original compound. It was concluded that, in terms of biopharmaceutical properties, the most promising agent for medical and veterinary use is the ХС-3-2-ФЭ-2-ТО-1,3Т-4-Она clathrate with CD with a mass ratio of 1: 5 and an average particle size of 40.5 nm.

Работа выполнена в соответствии с утвержденным Государственным заданием ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФГБНУ ФНЦ животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста без привлечения дополнительных источников финансирования. Регистрационный номер НИОКР 0626-2017-0004. Авторы данной публикации подтверждают отсутствие каких-либо конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еримбетов К. Т., Земляной Р.А., Бондаренко Е.В., Гончарова А. Я., Фрог Е.С. Методика количественного определения 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии //Сборник материалов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство».9-12 апреля 2018, Москва с. 67. Тезисы докладов/ – М.: Видокс, 2018. 136 с.
2. 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.
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 на изобретение РФ № 2521390. Опубликовано 27.06.2014 Бюл. № 18.
4. 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.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая (под общей редакцией А.Н. Миронова). М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
6. 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.
7. 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.
8. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. (2002). First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3 α (GSK-3 α) Inhibitors:Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's. J Med Chem, 45, 1292-1299.
9. 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>