

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ФОРМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ФУНКЦИЙ

К.Т. Еримбетов^{1,*}, Р.А. Земляной¹, А.В. Федорова², О.В. Обвинцева³

¹ ООО «Научно-исследовательский технологический центр «Профилактической информационной медицины»
249030, Российская Федерация, Калужская обл., Обнинск, Киевское ш., 3, стр. 2, оф. 8

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
249036, Российская Федерация, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4

³ Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных —
филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени Л.К. Эрнста»
142132, Российская Федерация, Московская обл., Подольск, п. Дубровицы, 60

В наших исследованиях ставилась цель разработать и исследовать наноструктурные клатратные комплексы 20-гидроксизкдистерона, производного роданина 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиа-золидин-4-она с различными клатратообразователями, в частности с такими как арабиногалактан, β-циклодекстрин. Впервые предложена экспериментальная модель обоснования их применения для коррекции физиологических процессов и функций как в норме, так и при нарушениях в животном организме. Заключение, что полученные результаты обосновывают возможность регуляции обменных процессов за счёт активирования сигнальных путей, связанных с клеточной пролиферацией.

Ключевые слова: производное роданина, 20-гидроксизкдистерон, метаболизм, биологическая доступность, токсичность, гипергликемия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Еримбетов К.Т., Земляной Р.А., Федорова А.В., Обвинцева О.В. Экспериментальная модель обоснования применения новых форм биологически активных веществ для коррекции физиологических процессов и функций. *Биомедицина*. 2023;19(3):66–70. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-66-70>

Поступила 22.04.2023

Принята после доработки 16.08.2023

Опубликована 10.09.2023

EXPERIMENTAL MODEL TO SUBSTANTIATE THE APPLICATION OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FOR CORRECTING PHYSIOLOGICAL PROCESSES AND FUNCTIONS

Kenes T. Erimbetov^{1,*}, Ruslan A. Zemlyanoy¹, Alena V. Fedorova², Olga V. Obvintseva³

¹ Research Technological Center “Preventive Information Medicine”
249030, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Kievskoe Highway, 3, Building 2, Office 8

² Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb — Branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health Care of Russia
249036, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Koroleva Str., 4

³ All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of Animals — Branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry — All-Russian Institute of Animal Husbandry named after L.K. Ernst
142132, Russian Federation, Moscow Region, Podolsk, Dubrovitsy Village, 60

In this research, we aim to develop and investigate nanostructured clathrate complexes of 20-hydroxyecdysterone, a rhodanine derivative of 3-(2-phenylethyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one, with various clathrate formers, such as arabinogalactan and β -cyclodextrin. For the first time, an experimental model is proposed to justify their use for the correction of physiological processes and functions, both in normal and pathologic conditions in the animal body. The results obtained substantiate the possibility of regulating metabolic processes by activating signaling pathways associated with cell proliferation.

Keywords: rhodanine derivative, 20-hydroxyecdysterone, metabolism, bioavailability, toxicity, hyperglycemia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Erimbetov K.T., Zemlyanoy R.A., Fedorova A.V., Obvintseva O.V. Experimental Model to Substantiate the Application of New Biologically Active Substances for Correcting Physiological Processes and Functions. *Journal Biomed.* 2023;19(3):66–70. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-66-70>

Submitted 22.04.2023

Revised 16.08.2023

Published 10.09.2023

В последние годы большой интерес у исследователей вызывает изучение молекул, воздействующих на метаболические звенья и которые могут активировать сигнальные пути, связанные с пролиферацией, ростом и развитием [2, 6].

Современные представления о физиологических механизмах регуляции обмена веществ, роста и развития животных дают основания полагать, что ранний постнатальный период онтогенеза является наиболее благоприятным для коррекции метаболических процессов с целью полной реализации генетического потенциала их развития. Об этом свидетельствуют данные возрастного ослабления компонентов трансляции и факторов, необходимых для активации роста анаболических процессов. Такое снижение трансляционной способности в ответ на питание у новорождённых детёнышей происходит очень быстро. В частности, повышенная способность к синтезу мышечного белка у новорождённых обусловлена высоким содержанием рибосом и увеличением эффективности

процесса трансляции [3–5]. В связи с этим ключевым моментом является координация внутриклеточных процессов, осуществляемых с участием различных химических сигналов, которые отражают влияние факторов питания и гормонального статуса (например, инсулин/IGF-I), состояние энергетического обмена, физическую активность (например, АМР-киназа, фосфатидная кислота) и медиаторы стрессовых воздействий [1].

Разработка биологически активных веществ с улучшенными физико-химическими и биофармацевтическими свойствами, обеспечивающих возможность регуляции обменных процессов за счёт активирования сигнальных путей, связанных с клеточной пролиферацией, является актуальной задачей на современном этапе развития биомедицинской науки.

Предложенная экспериментальная модель предполагала проведение двух этапов исследования:

1. Получение наноструктурных клатратных комплексов предусматривало его синтез

и исследование свойств, разработку методики количественного определения их в плазме крови, оценку относительной биологической доступности на крысах и собаках.

2. Проведение серий экспериментов на животных (мышях, крысах, кроликах) с целью регуляции физиологических процессов и функции: метаболизма, в т. ч. при его нарушениях (на экспериментальных моделях), повышения устойчивости, активности антиоксидантной защиты организма и оценки их токсичности.

В результате проведённых исследований впервые получен супрамолекулярный комплекс производного роданина с β -циклодекстрином при массовом соотношении 1:5, представляющий собой кристаллический мелкодисперсный порошок белого с жёлтым оттенком цвета со средним размером частиц 40,5 нм. По растворимости в воде и биологической доступности превышает в 5,0 и 6,08 раза соответственно аналогичное значение производного роданина.

Также был получен наноструктурный клатратный комплекс 20-гидроксизекдистерона с арабиногалактаном с соотношением масс 1:10 в виде мелкодисперсного подвижного порошка белого с оттенком светло-жёлтого цвета со средним размером частиц 35,3 нм. Растворимость в водной среде наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксизекдистерона с арабиногалактаном в соотношениях 1:5 и 1:10 составила, соответственно, 10,0 и 10,5 г/л, а растворимость в воде самого 20-гидроксизекдистерона — 6,7 г/л. По уровню биологической доступности наноструктурный клатратный комплекс 20-гидроксизекдистерона с арабиногалактаном с соотношением масс 1:10 превышает 1,91 раза аналогичное значение исходного соединения.

Ингибирующее действие супрамолекулярного комплекса производного роданина с β -циклодекстрином в отношении киназы гликогенсинтазы 3 β как сигнальной молекулы сопровождалось активированием про-

цессов обмена белков, углеводов и липидов в организме.

Супрамолекулярный комплекс производного роданина с β -циклодекстрином обеспечивает усиление неспецифической резистентности и первой линии системы антиоксидантной защиты организма кроликов, при этом не влияет на процессы перекисного окисления липидов. При экспериментальной гипергликемии на крысах и кроликах проявляет гипогликемическую активность и нормализацию обмена веществ.

Впервые показана физиологическая значимость и безопасность применения супрамолекулярного комплекса производного роданина с β -циклодекстрином, что подтверждается отсутствием мутагенных свойств в тесте хромосомных нарушений в клетках костного мозга самцов и самок мышей, влияния на внешний вид и поведение животных, повреждающего действия в отношении внутренних органов и систем организма и принадлежности к VI классу относительно безвредных веществ по Hodge и к 5-му классу токсичности в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

Участие наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксизекдистерона с арабиногалактаном в РЗК-пути активации серин-треониновой протеинкиназы В сопровождалось повышением активности белоксинтезирующей, креатинкиназной, лактатдегидрогеназной систем, развитием скелетно-мышечной ткани, увеличением ретенции азота за счёт уменьшения его эндогенных потерь, показателей роста и развития животных, улучшением липидного профиля организма в постнатальный период развития. Также было показано, что наноструктурный клатратный комплекс 20-гидроксизекдистерона с арабиногалактаном обеспечивает защиту от оксидативного и нитрозативного стресса за счёт повышения активности ферментов антиоксидантной системы, естественной резистентности и снижения процессов перекисного

окисления липидов в организме животных. Наноструктурный клатратный комплекс 20-гидроксизидостерона с арабиногалактаном на животных (крысы и кролики) обеспечивает физиологическую возможность утилизировать глюкозу и коррекцию

обменных процессов после гипергликемии. Обоснованием для практического применения наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксизидостерона с арабиногалактаном является его физиологическая безопасность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г., Федорова А.В., Земляной Р.А. Сигнальные пути и факторы регуляции синтеза и распада белков в скелетных мышцах (обзор). *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2020;1:24–33. [Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solovieva A.G., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A. Signal'nye puti i faktory regulatsii sinteza i raspada belkov v skeletnykh myshtsakh (obzor) [Signaling pathways and factors regulating the synthesis and breakdown of proteins in skeletal muscles (review)]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh* [Problems of productive animals biology]. 2020;1:24–33. (In Russian)]. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.1.24-33.
2. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2016;56(Suppl.): 23–32. DOI: 10.1016/j.domaniend. 2016.02.012.
3. Davis T.A., Fiorotto M.L., Suryawan A. Bolus vs. continuous feeding to optimize anabolism in neonates. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Care.* 2015;18(1):102–108. DOI: 10.1097/MCO.000000000000128.
4. Davis T.A., Suryawan A., Orellana R.A., Fiorotto M.L., Burrin D.G. Amino acids and insulin are regulators of muscle protein synthesis in neonatal pigs. *Animal.* 2010;4(11):1790–1796. DOI: 10.1017/S1751731110000984.
5. Davis T.A., Suryawan A., Orellana R.A., Nguyen H.V., Fiorotto M.L. Postnatal ontogeny of skeletal muscle protein synthesis in pigs. *J. Anim. Sci.* 2008;86(14 Suppl.):13–18. DOI: 10.2527/jas.2007-0419.
6. Montenegro M.C., Peraza P., Balemian N., Carballo C., Barlocco N., Barrios P.G., Mernies B., Saadoun A., Castro G., Guimarães S.F., Llambí S. Gene expression analysis by RNA-sequencing of Longissimus dorsi muscle of pigs fed diets with differing lipid contents. *Genet. Mol. Res.* 2019;18(4):gmr183097. DOI: 10.4238/gmr18307.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Еримбетов Кенес Тагаевич*, д.б.н., ООО «Научно-исследовательский технологический центр «Превентивной информационной медицины»;
[e-mail: erimbetovkt@mail.ru](mailto:erimbetovkt@mail.ru)

Земляной Руслан Александрович, ООО «Научно-исследовательский технологический центр «Превентивной информационной медицины»;
[e-mail: ruslan47zemljanoi@gmail.com](mailto:ruslan47zemljanoi@gmail.com)

Федорова Алена Владимировна, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
[e-mail: ledifav@yandex.ru](mailto:ledifav@yandex.ru)

Kenes T. Erimbetov*, Dr. Sci. (Biol.), Research Technological Center “Preventive Information Medicine”;
[e-mail: erimbetovkt@mail.ru](mailto:erimbetovkt@mail.ru)

Ruslan A. Zemlyanoy, Research Technological Center “Preventive Information Medicine”;
[e-mail: ruslan47zemljanoi@gmail.com](mailto:ruslan47zemljanoi@gmail.com)

Alena V. Fedorova, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb — Branch of the “National Medical Research Center for Radiology” of the Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: ledifav@yandex.ru](mailto:ledifav@yandex.ru)

Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени Л.К. Эрнста»;

[e-mail: obvintseva.olga@yandex.ru](mailto:obvintseva.olga@yandex.ru)

Olga V. Obvintseva, Cand. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of Animals — Branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry — All-Russian Institute of Animal Husbandry named after L.K. Ernst;

[e-mail: obvintseva.olga@yandex.ru](mailto:obvintseva.olga@yandex.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author