

ВЛИЯНИЕ КЛАТРАТНОГО КОМПЛЕКСА [3-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-2-ТИОКСО-1,3-ТИАЗОЛИДИН-4-ОН С БЕТАДЕКСОМ] НА ФОРМИРОВАНИЕ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У КРОЛИКОВ

^{1,2} Еримбетов К.Т., ¹Земляной Р.А., ¹Федорова А.В., ²Фрог Е.С., ¹Обвинцева О.В.

¹ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФНЦ животноводства, Боровск Калужской обл.; ²ООО Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», Обнинск Калужской обл., Российская Федерация

В качестве новых средств, обеспечивающих улучшение роста и развития скелетных мышц у животных, выращиваемых на мясо, может найти применение соединения из класса роданинов. Одним из решений по улучшению биофармацевтических свойств этих соединений является синтез на их основе клатратного комплекса (КК) с β -циклодекстрином (бетадексом). Цель работы – исследование влияния КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] на развитие и химический состав мышечной ткани, состав тушек и качество мяса у кроликов. Эксперимент проведен на 18 кроликах породы Советская Шиншилла в период от 6 до 18-недельного возраста (3 группы по 6 кроликов в каждой). В I группе (контроль) кроликам в питьевую воду вводили суспензию бетадекса в крахмальном геле, во II группе – КК в дозе 10 мг/кг массы тела в крахмальном геле, в III группе – КК в дозе 20 мг/кг в крахмальном геле. Показано, что КК в исследуемых дозах способствует улучшению развития скелетной мускулатуры у кроликов. В сравнении с контролем, у кроликов опытных групп были выше предубойная масса тела, масса парной туши и убойный выход (II группа, $P < 0,05$), масса тушки и выход мякоти тазобедренной части (III группа, $P < 0,05$). У кроликов II и III групп отмечено более высокое содержание саркоплазматических белков, сухого вещества и белков в мышцах ($P < 0,05$) при отсутствии различий по сырой золе. Энергетическая ценность мякоти, у кроликов III группы была выше по сравнению с контролем ($P < 0,05$). Введение кроликам КК в течение 3-х месяцев в дозах 10 и 20 мг/кг массы не вызвало каких-либо патологических изменений в развитии основных внутренних органов. Согласно предположению авторов, положительное влияние КК на развитие скелетной мускулатуры у кроликов связано с его свойством усиливать синтез мышечного белка посредством ингибирования гликоген-синтин-киназы 3β (ингибитора образования тройного комплекса eIF2) и активации сигнального пути комплекса рапамицина 1 (mTORC1). Заключение, что оптимальной дозой введения КК 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом является доза 10 мг/кг массы тела животных.

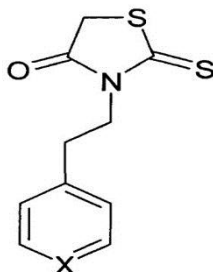
Ключевые слова: кролики, рост и развитие, мышечная ткань, биологически-активные вещества, производные роданинов, клатратные комплексы, мясная продуктивность

Проблемы биологии продуктивных животных, 2020, 3: 64-72

Введение

Усилия по повышению количества и качества мясной продуктивности сталкиваются с трудностями, связанными с биологическими ограничениями (эффективность трансформации кормовых ресурсов в продукцию и др.) и с проблемами загрязнения окружающей среды. По этим причинам исследования, нацеленные на выяснение основных путей воздействия на процессы метаболизма мышечного белка и формирования скелетных мышц имеют непосредственное отношение к повышению эффективности и устойчивости развития мясного животноводства (Post, 2012; Bassett, 2009; Voggess et al., 2013; Zuo et al., 2015; Anthony, 2016; Еримбетов и др., 2020). В качестве новых средств, обеспечивающих улучшение роста и развития скелетных мышц у животных, выращиваемых на мясо, может найти применение соединения из класса роданинов. Соединения роданинового ряда – это органические молекулы, содержащие остатки 4-оксо-2-

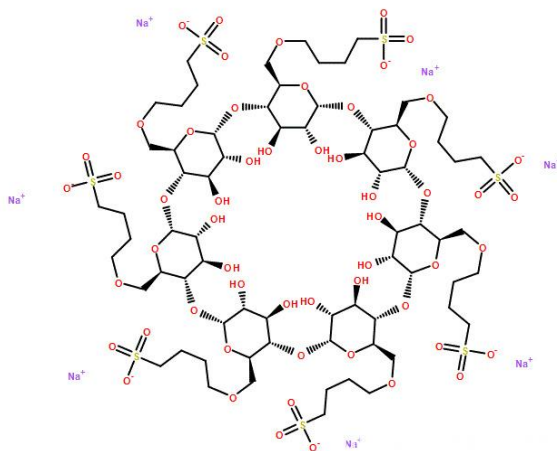
тиоксо-1,3-тиазолидина (Ravinder et al., 2013). Роданины проявляют фармакодинамические эффекты, и на их основе можно разработать средства для медицинского и ветеринарного применения, а также добавок к кормам. Одним из фармакологически активных соединений из вышеупомянутого класса является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он:



Эмпирическая формула – $C_{11}H_{11}NOS_2$; молекулярная масса – 237,3

У данного соединения выявлены антипролиферативные, антиметастатические свойства в отношении опухолевых клеток с гиперэкспрессией GSK3 β (Розиев и др., 2014; Розиев и др., 2014). В исследованиях зарубежных авторов (Martinez et al., 2002; Martinez et al., 2005) впервые было показано, что класс химических соединений роданинов, в частности их производное 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, является ингибитором киназы гликогенсинтазы 3 β . Этот фермент (GSK3 β) участвует в регуляции функций около 50 белков и локализован как в цитозоле, так и внутри ядра. GSK3 β играет ключевую роль в регуляции усвоения глюкозы и её конверсии в гликоген, в процессах клеточной сигнализации и транспорта, апоптоза, пролиферации и увеличения пула рецепторов стероидных гормонов при активации агонистами (возможно получение анаболического эффекта при применении 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она) (Земляной и др., 2018; Erimbetov et al., 2019). Существует предположение, что это производное роданина может усиливать синтез мышечного белка посредством ингибирования гликоген-синтазы 3 β (ингибитора образования тройного комплекса eIF2) и активации сигнального пути комплекса рапамицина 1 (mTORC1).

Одной из актуальных проблем современной фармакологии и физиологии является создание препаратов, которые способны при введении в организм максимально полно и количественно достигать мишени. В связи с этим создание форм с улучшенными биофармацевтическими свойствами (растворимость и биологическая доступность) имеет практическую значимость. Перспективным в этом отношении является синтез клатратного комплекса (КК) [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с β -циклодекстрином (бетадексом)].



Бетадекс – сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина натрия.

Цель данной работы – исследование влияния клатратного комплекса супрамолекулярного соединения 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом на развитие и химический состав мышечной ткани, состав тушек и качество мяса у кроликов.

Материал и методы

Клатратные комплексы [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] были получены твёрдофазным методом синтеза на шаровой планетарной мельнице Активатор 2S с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония. Измерение размера полученных частиц проведено на приборе Zetasizer Nano ZS.

Опыт по исследованию влияния полученного КК на количество и качество мясной продуктивности был проведен на 18 кроликах породы Советская Шиншилла в период от 6- до 18-недельного возраста. После предварительного периода эксперимента было сформировано 3 группы по 6 кроликов в каждой. Кроликам I группы (контроль) в питьевую воду вводили суспензию бетадекса в крахмальном геле; II группы – КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] в дозе 10 мг/кг массы тела в крахмальном геле; III группы – в дозе 20 мг/кг массы тела в крахмальном геле. Кроликов содержали в индивидуальных клетках в условиях искусственного освещения (12 часов светлого и тёмного времени) с принудительной 16-кратной в час вентиляцией, при температуре 18-20°C и относительной влажности 50-65%.

Кроликов взвешивали до утреннего кормления перед постановкой эксперимента, а далее на 45 и 75 сутки. В процессе проведения опыта вели учёт потребления кормов. В табл. 1 приведены состав и питательность рационов.

Таблица 1. Состав и питательность рационов кормления кроликов

Ингредиенты	Возраст, мес.	
	1,5-3,0	3,0-4,5
Пшеница, г	30	40
Комбикорм К-122-110, г	120	140
Сено разнотравное, г	30	40
В рационах содержится:		
Сухое вещество, г	157,4	192,2
Обменной энергии, МДж	1,14	1,95
Сырой протеин, г	29,0	35,0
Переваримый протеин, г	20,0	24,2
Сырая клетчатка, г	22	27
Кальций, г	1,5	1,8
Фосфор, г	0,9	1,1
Железо, мг	26,7	33,6
Медь, мг	2,7	3,2
Цинк, мг	7,1	8,5
Каротин, мг	5,1	6,0
Кобальт, мг	0,1	0,1
Йод, мг	0,2	0,3
Витамин Е, мг	6,7	8,1
Витамин Д, МЕ	124,8	146,4

В конце эксперимента подопытных кроликов вскрыли, провели макроскопический анализ и взвешивание внутренних органов (печени, почек, легкого, селезенки, сердца). Пробы печени, мышц отобрали для биохимических исследований. После вскрытия животных методом препарирования определяли морфологический состав тушек, показатели мясных и убойных качеств. Морфологический состав тушек кроликов определяли на основе двух анатомических частей: тазобедренной и окорока и их взвешивания. Для проведения химического анализа мышц была взята

мякоть тазобедренной части тушки, которая измельчалась на мясорубке и после перемешивания в ней определяли содержание влаги путем высушивания. В сухом веществе образцов мышц определяли содержание белка, липидов, золы общепринятыми методами. Энергетическую ценность мякоти оценивали на основе прямой калориметрии на адиабатическом калориметре АБК-1.

Химический состав (сухое вещество, азот, общие липиды, сырая зола) мышц и печени определяли общепринятыми методами анализа (Лебедев, Усович, 1976). Высушиванием проб в сушильном шкафу при температуре 65 0С определяли первоначальную влагу, а при температуре 105 0С гигроскопическую влагу, расчётным путем определяли сухое вещество, сырую золу путём сухого озоления сжиганием при температуре 450-5000С в муфельной печи. Содержание общего азота определяли по Кьельдалю на приборе Кьельтек. Экстракция общих липидов из проб мышц проводилась по методике Folch (1957). В образцах мышц были определены белковые фракции (саркоплазматические, миофибрилярные и стромальные белки) по Helander (1957).

Оценка качество туш кроликов была проведена в соответствии с ГОСТ 27747-2016. При этом физико-химические свойства мышц кроликов оценивали по следующим показателям: рН в динамике созревания мышечной ткани, её влагоудерживающая способность, окраска, нежность и качество белкового состава (Гуменюк, Черкасская, 1977).

Результаты и обсуждение

В результате исследований впервые синтезированы КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] при масс. соотношениях (соотношении масс действующего вещества и клатрообразователя) от 1:5 до 1:10. Новые супрамолекулярные соединения представляют собой порошок цвета с желтым оттенком со средним размером частиц 40,5 нм. По данным биофармацевтических исследований для дальнейших работ был выбран КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] при масс. соотношении 1:5.

Для оценки морфологического и химического состава тушек и качество мяса у кроликов в конце эксперимента был проведен контрольный убой. Результаты контрольного убоя свидетельствуют о положительном влиянии КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] в дозах 10 и 20 мг/кг на мясные качества кроликов. В сравнении с контролем, у кроликов опытных групп были выше предубойная масса тела, масса парной туши и убойная масса (II группы, $P < 0,05$), масса тушки и выход мякоти тазобедренной части (III группа, $P < 0,05$) (табл. 2,3). Также проводили оценку туш по категории упитанности согласно ГОСТ 27747-2016. По данным оценки установлено, что 100% тушек подопытных кроликов относятся по упитанности к I категории.

В значительной мере положительное влияние КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] на развитие скелетной мускулатуры у кроликов связано с его свойством усиливать синтез мышечного белка посредством ингибирования гликоген-синтинкиназы 3β (ингибитора образования тройного комплекса eIF2) и активации сигнального пути комплекса рапамицина I (mTORC1).

Таблица 2. *Результаты контрольного убоя кроликов* ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатели	Группы		
	I (контроль)	II	III
Предубойная масса тела, г	2887±56	3122±80*	3068±57
Масса парной тушки, г	1412±24	1543±36*	1540±42
Выход тушки, %	48,9±0,4	49,4±0,3	50,2±0,3*
Убойная масса, г	1489±32	1629±42*	1635±56*
Убойный выход, %	51,6±0,5	52,2±0,4	53,3±0,4*

Примечание: здесь и далее в табл.: * $P < 0,05$ по *U*-тесту при сравнении с контролем.

Таблица 3. Морфологический состав тушек кроликов ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы		
	I (контроль)	II	III
Масса охлажденной тушки, г	1373±44	1506±28*	1503±28*
Тазобедренная часть, г	515±21	570±12*	567±19
Выход тазобедренной части, %	37,5±0,3	37,8±0,5	37,7±0,4
Масса мякоти тазобедренной части, г	422±19	475±12*	474±13
Выход мякоти тазобедренной части, %	81,9±0,3	83,3±0,5*	83,6±0,6*
Масса костей тазобедренной части, г	93±4	95±3	93±3
Выход костей тазобедренной части, %	18,1±0,8	16,7±0,9	16,4±1,0
Индекс мясности	4,54±0,17	5,0±0,2	5,10±0,18

Существенным критерием при оценке биологических особенностей организма является исследование роста и развития внутренних органов при вскрытии животных. Рост и развитие внутренних органов зависит не только от генотипа, но и от условий питания, обеспечения организма питательными веществами. В связи с этим оценка состояния внутренних органов кроликов при введении им КК является важным в понимании его механизма действия и безопасности.

По данным макроскопического исследования органов и тканей кроликов были получены следующие результаты:

– сердце с полупрозрачными гладкими створками клапанов и тонким, гладким, блестящим эндокардом, серовато-буроватым, сочным, без очаговых изменений миокардом, обычным рисунком расположения коронарных артерий и вен, без патологических изменений;

– лёгкие покрыты тонкой, гладкой плеврой, розового цвета, имели умеренное полнокровие, просветы альвеол и бронхов свободны, без патологических изменений;

– печень животных без патологических изменений, форма и величина визуально не увеличена, поверхность гладкая, однородно окрашенная, красно-коричневая, на разрезе печень зернистая, имеет однородную окраску;

– почки плотные, с гладкой поверхностью, легко снимающейся капсулой, четкой границей красной коры и бледно-серого мозгового слоя, гладкой, слизистой оболочкой лоханок и мочеточников, без патологических изменений;

– желудок без патологических изменений, формы рога с тонкими стенками, рельефными, серыми складками слизистой оболочки, без каких-либо очаговых изменений.

Следовательно, введение кроликам КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом] в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела не вызвало каких-либо патологических изменений в органах животных.

Анализ весовых измерений внутренних органов свидетельствует об отсутствии межгрупповых различий (табл. 4). Данные как в абсолютных, так и относительных величинах внутренних органов соответствовали значениям характерным для данного вида животных.

Таблица 4. Масса внутренних органов кроликов ($M \pm m$, $n=6$)

Органы, г	Группы		
	I (контроль)	II	III
Печень	89,89±4,47 / 3,11±0,15	98,47±7,48 / 3,15±0,19	104,79±10,18 / 3,42±0,22
Лёгкие	10,80±0,52 / 0,37±0,04	10,90±0,54 / 0,35±0,04	11,84±1,23 / 0,39±0,03
Сердце	6,69±0,22 / 0,232±0,02	7,09±0,38 / 0,227±0,01	6,96±0,24 / 0,227±0,02
Селезенка	1,75±0,07 / 0,061±0,003	1,81±0,16 / 0,058±0,004	1,88±0,13 / 0,061±0,002
Почки	13,20±0,32 / 0,46±0,02	13,48±0,58 / 0,43±0,04	14,15±1,01 / 0,46±0,06

Примечание: в знаменателе относительная масса органов.

Химический состав мышц и, в частности, содержание липидов, белков, сырой золы, сухого вещества, энергетической ценности являются в значительной мере главными составляющими при оценке качества мясной продукции. У кроликов II и III групп отмечено более высокое содержание

саркоплазматических белков, сухого вещества и белков в мышцах ($P < 0,05$) при отсутствии различий по сырой золе. Тем не менее, энергетическая ценность мякоти, оцененная методом прямой калориметрии, у кроликов III группы была выше по сравнению с контролем у кроликов ($P < 0,05$, табл. 5).

У кроликов опытных групп изменения в химическом составе мышц, в свою очередь, сопровождались сдвигом их физико-химических характеристик. Следует отметить, что у животных опытных групп по сравнению с контролем выявлено статистически значимое увеличение белково-качественного показателя (отношение миофибриллярных + саркоплазматических к стромальным белкам), интенсивности окраски при некотором улучшении нежности и влагоудерживающей способности мышц. Таким образом, у животных опытных групп по сравнению с контролем отмечено более высокие значения физических и химических показателей мякоти (табл. 6).

Таблица 5. Химический состав мышц у кроликов, г/100 г ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатели	Группы	Гомогенат мышц
Сухое вещество	I (контроль)	27,0±0,2
	II	27,9±0,2*
	III	27,7±0,1*
Сырая зола	I (контроль)	1,07±0,03
	II	1,06±0,03
	III	1,07±0,06
Белок	I (контроль)	21,7±0,1
	II	22,5±0,2*
	III	22,4±0,1*
Общие липиды	I (контроль)	2,28±0,10
	II	2,38±0,09
	III	2,35±0,11
Отложение липидов, г на кг мышечной массы	I (контроль)	5,40±0,17
	II	5,01±0,19
	III	4,96±0,22
Энергетическая ценность мякоти, КДж/100 г	I (контроль)	644±7
	II	666±5
	III	664±3*

Таблица 6. Физико-химические показатели и состав белков мякоти у кроликов ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы		
	I (контроль)	II	III
pH через 2 часа после вскрытия	5,97±0,05	6,02±0,10	5,95±0,07
pH через 24 часа после вскрытия	5,60±0,09	5,56±0,06	5,52±0,06
Интенсивность окраски отн.ед. (экстинкция ×1000)	88,2±6,2	106,0±5,5	113,2±7,3*
Влагоудерживающая способность, %	79,2±3,1	87,6±3,7	84,6±2,6
Нежность мяса, см ² /г	943±37	1043±44	988±32
Саркоплазматические белки, г/100 г	7,5±0,2	8,1±0,1*	8,0±0,1*
Миофибриллярные белки, г/100 г	9,8±0,1	10,4±0,2	10,5±0,1
Стромальные белки, г/100 г	4,4±0,1	4,0±0,1	3,9±0,2
Белково-качественный показатель (саркоплазматические+миофибриллярные белки/белки стромы), г/100 г	3,93±0,17	4,63 ± 0,19*	4,74±0,22*

Заключение

В результате проведенных исследований впервые синтезирован КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом], имеющий кристаллическую форму в виде наночастиц со средним размером 40,5 нм и исследовано его влияние на количество и качество мясной продукции у кроликов. Установлено, что при применении КК на кроликах в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела

обеспечивается статистически значимое увеличение массы парной и охлажденной туши, мякоти, уровня и качества белков скелетных мышц, её энергетической ценности, улучшению физико-химических показателей. Оптимальной дозой КК [3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он с бетадексом], является доза 10 мг/кг массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуменюк Г.А., Черкасская Н.В. Методические рекомендации по исследованию кормов и продуктов животноводства. – Киев: Ураджай, 1977. – 256 с.
2. 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. – С. 24-33.
3. Земляной Р.А., Еримбетов К.Т., Бондаренко Е.В., Гончарова А.Я., Фрог Е.С. Создание клатратного комплекса β -циклодекстрина с производным роданина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Том 81. – С. 91.
4. Лебедев П.Т., Усович А.Т. Методы исследования кормов и тканей животных. – М.: Россельхозиздат, 1976. – 389 с.
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 РФ. – № 2521390. – 2014. – Бюлл. № 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 РФ. – № 2522449. – 2014. – Бюлл. № 19.
7. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 56. – P. S23-S32. <10.1016/j.domaniend.2016.02.012>
8. Bassett A. Welfare and belgian blue cattle // *Animal Welfare Approved Technical Advice Fact Sheet, Animal Welfare Approved.* – 2009. – P. 1- 8.
9. Boggess M.V., Lippolis J.D., Hurkman W.J., Fagerquist C.K., Briggs S.P., Gomes A.V., Righetti P.G., Bala K. The need for agriculture phenotyping: “Moving from genotype to phenotype” // *J. Proteom.* – 2013. – Vol. 93. – P. 20-39.
10. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism // *Ukrain, J. Ecol.* – 2019. – Vol. 9. – No. 4. – P. 651-656.
11. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. H. A sample method of the isolation and purification of total lipids from animal tissue // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 226. – P. 497-509.
12. Helander E. On quantitative muscle protein determination sarcoplasm and myofibrile protein content of normal and atrophy skeletal muscle // *Acta Physiol. Scand.* – 1957. – Vol. 41. – P. 141-147.
13. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpí J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. SAR and 3D-QSAR Studies on thiadiazolidinone derivatives: exploration of structural requirements for glycogen synthase kinase 3 inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 7103-7112.
14. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. 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.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1292-1299.
15. Post M.J. Cultured meat from stem cells: Challenges and prospects // *Meat Science.* – 2012. – Vol. 92. – P. 297-301.
16. Ravinder Singh Bhatti, Sakshi Shah, Suresh, Pawan Krishan, Jagir S. Sandhu. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones // *Int. J. Med. Chem.* – 2013. Article ID 793260 – 16 p. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>>.
17. Zuo J., Xu M., Abdullahi Y.A., Ma L., Zhang Z., Feng D. Constant heat stress reduces skeletal muscle protein deposition in broilers // *J. Sci. Food Agric.* – 2015. – Vol. 95. – P. 429-436.

REFERENCES

1. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2016, 56: S23-S32. <10.1016/j.domaniend.2016.02.012>
2. Bassett A. *Welfare and belgian blue cattle. Animal Welfare Approved Technical Advice Fact Sheet, Animal Welfare Approved.* 2009: 1- 8.

3. Boggess M.V., Lippolis J.D., Hurkman W.J., Fagerquist C.K., Briggs S.P., Gomes A.V., Righetti P.G., Bala K. The need for agriculture phenotyping: “Moving from genotype to phenotype”. *J. Proteom.* 2013, 93: 20-39.
4. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism. *Ukrain, J. Ecol.* 2019, 9(4): 651-656.
5. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Fedorova A.V., Zemlyanoi R.A. [Signaling pathways and factors regulating protein synthesis and degradation in skeletal muscle: a review]. *Problemy biologii productivnykh zhyvotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2020, 1: 24-33. (In Russian).
6. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. H. A sample method of the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J. Biol. Chem.* 1957, 226: 497-509.
7. Helander E. On quantitative muscle protein determination sarcoplasm and myofibrile protein content of normal and atrophy skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 1957, 41: 141-147.
8. Gumenyuk G.A., Cherkasskaya N.V. *Metodicheskie rekomendatsii po issledovaniyu kormov i produk-tov zhyvotnovodstva* (Methodical recommendations for the study of feed and animal products). Kiev: Uradzhai Publ., 1977, 256 p. (In Russian)
9. Lebedev P.T., Usovich A.T. *Metody issledovaniya kormov i tkanei zhyvotnykh* (Methods for the study of animal feed and tissue). Moscow.: Rossel'khoziz-dat Pibl., 1976. 389 p. (In Russian)
10. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorransoro I., Gelpí J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. SAR and 3D-QSAR Studies on thiadiazolidinone derivatives: exploration of structural requirements for glycogen synthase kinase 3 inhibitors. *J. Med. Chem.* 2005, 48: 7103-7112.
11. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. 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.* 2002, 45: 1292-1299.
12. Post M.J. Cultured meat from stem cells: Challenges and prospects. *Meat Science.* 2012, 92: 297-301.
13. Ravinder Singh Bhatti, Sakshi Shah, Suresh, Pawan Krishan, Jagir S. Sandhu. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones. *Int. J. Med. Chem.* 2013, Article ID 793260, 16 p. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>>.
14. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V., Novozhilova N.E. *Proizvodnoe rodanina i sredstvo dlya profilaktiki opukholevykh zabolevanii: patent na izobretenie RF № 2521390* (A rhodanine derivative and an agent for the prevention of tumor diseases). Patent RF, No. 2521390, 2014. (In Russian)
15. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V., Novozhilo-va N.E. *Sredstvo, obladayushchee antiproliferativnym i antimetastaticheskim deistviem, dlya lecheniya opukholevykh zabolevanii: patent na izobretenie RF № 2522449* (An antiproliferative and antimetastatic agent for the treatment of tumor diseases). Patent RF, No. 2522449, 2014. (In Russian)
16. Zemlyanoi R.A., Erimbetov K.T., Bondarenko E.V., Goncharova A.Ya., Frog E.S. [Creation of a clathrate complex of β -cyclodextrin with a rhodanine derivative]. *Ekspierimental'naya I klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology* 2018, 81: 91. (In Russian)
17. Zuo J., Xu M., Abdullahi Y.A., Ma L., Zhang Z., Feng D. Constant heat stress reduces skeletal muscle protein deposition in broilers. *J. Sci. Food Agric.* 2015, 95: 429-436.

Effect of clatrate complex [3-(2-phenylethyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-on with betadex] on muscle tissue formation in rabbits

^{1,2} Erimbetov K.T., ¹Zemlyanoy R.A., ¹Fedorova A.V., ²Frog E.S., ¹Obvintseva O.B

¹*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition - Branch of Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Borovsk, Kaluga oblast;* ²*LLC Scientific Research Center "Park of Active Molecules", Obninsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

ABSTRACT. Compounds from the class of rhodanines can be used as new means for improving the growth and development of skeletal muscles in animals raised for meat. One of the solutions to improve these biopharmaceutical compounds is the synthesis of a clatrate complex (CC) with β -cyclodextrin (betadex) based on this compound. The aim of this work is to study the effect of CC [3-(2-phenylethyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-on with betadex] on the development and chemical composition of muscle tissue, carcass composition and meat quality in rabbits. The experiment was carried out on 18 rabbits of the Soviet Chinchilla breed in the period from 6 to 18 weeks of age (3 groups of 6 rabbits each). In group I (control), a suspension of betadex in starch gel was introduced into drinking water, in group II – CC at a dose of 10 mg/kg BW in starch gel, in group III – CC at a dose of 20 mg/kg in starch gel. It was shown that CC in the studied doses improves the development of skeletal muscles in rabbits. In comparison with the control, the rabbits of the experimental groups had higher pre-slaughter body weight, weight of raw carcass weight and slaughter yield (group II, $P < 0.05$), and hip pulp yield (group III, $P < 0.05$). In rabbits of groups II and III, a higher content of sarcoplasmic proteins, dry matter and proteins in muscles ($P < 0.05$) was noted in the absence of differences in raw ash. The energy value of the pulp in rabbits of the III group was higher compared to the control ($P < 0.05$). The introduction of CC to rabbits for 3 months at doses of 10 and 20 mg/kg did not cause any pathological changes in the development of the main internal organs. According to the authors' hypothesis, the positive effect of CC on the development of skeletal muscles in rabbits is associated with its ability to enhance muscle protein synthesis by inhibiting glycogen syntin kinase 3β (an inhibitor of the formation of the eIF2 ternary complex) and activating the signaling pathway of the rapamycin 1 complex (mTORC1). Concluded that the optimal dose of administration of CC [3-(2-phenylethyl)-2-thioxo-1,3 thiazolidin-4-on with betadex] is a dose of 10 mg/kg of animal body weight

Keywords: rabbits, growth and development, muscle tissue, biologically active substances, rhodanine derivatives, clathrate complexes, meat productivity

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2020, 3: 64-72

Поступило в редакцию: 22.08.2020

Получено после доработки: 25.08.2020

Еримбетов Кенес Тагаевич, д.б.н., рук. докл. и клин. иссл. тел. 8(919)031-50-34, erimbetovkt@mail.ru

Земляной Руслан Александрович, тел. 8(910)543-61-16, ruslan47zemljanoi@gmail.com;

Федорова Алена Владимировна, асп. тел. 8(910)609-08-61, ledifav@yandex.ru;

Фрог Елена Сергеевна, к.б.н., тел. 8(920)872-68-86, ef.biomed@pam-alliance.ru;

Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., м.н.с., тел. 8(903)814-79-76, obvintseva.olga@yandex.ru