

На правах рукописи

Остренко Константин Сергеевич

**Влияние литиевых солей
оксиглицина и гамма-аминомасляной кислоты
на стрессустойчивость, неспецифическую резистентность
и продуктивность лабораторных животных и
откармливаемых бычков**

Биохимия – 03.00.04

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Боровск – 2009

Диссертационная работа выполнена в лаборатории иммунобиотехнологии
ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии,
биохимии и питания сельскохозяйственных животных»

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор
Галочкин Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук, профессор
Преображенский Сергей Николаевич
доктор биологических наук

Черепанов Геннадий Георгиевич

Ведущая организация: ГНУ Всероссийский научно-исследовательский
институт животноводства

Защита диссертации состоится « __ » _____ 2009 года в ____ часов
на заседании диссертационного совета Д 006.030.01 во Всероссийском на-
учно-исследовательском институте физиологии биохимии и питания сель-
скохозяйственных животных.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ Всероссийский
научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания сель-
скохозяйственных животных.

Адрес института: 249013, Калужская область, г. Боровск, пос. Институт,
ВНИИФБиП с.-х. животных. Телефон – 8(495)-996-3415, факс 8(48438)-42088

Автореферат диссертации разослан « __ » _____ 2009 года и разме-
щен на официальном сайте института www.bifip2006.narod.ru –

«__ » _____ 2009 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат биологических наук

В.П. Лазаренко

1. Общая характеристика работы.

1.1. Актуальность работы.

Внедрение интенсивных промышленных технологий производства животноводческой продукции связано с возникновением противоречий между биологическими и технологическими аспектами одной и той же проблемы. Облегчая себе условия работы, человек зачастую делает менее комфортными условия существования животных. Возникает ряд новых стресс-факторов, называемых технологическими. Безусловным следствием стрессов любой этиологии является интенсификация процессов липопероксидации и избыточное образование свободных радикалов, что крайне неблагоприятно сказывается на обмене веществ, а, следовательно, на здоровье животных, их продуктивности и качестве продукции.

Разработка элементов новых биотехнологий производства животноводческой продукции, обеспечивающих повышение стрессустойчивости, неспецифической резистентности, продуктивности с.-х. животных, улучшение качества производимой продукции, снижения затрат кормов и труда на ее производство, на основе новых антистрессовых препаратов является актуальным направлением исследований.

В настоящее время известно громадное количество всевозможных нейротропных веществ и для людей, и для животных. В животноводстве они призваны помочь животному подавить ответные реакции на любые раздражители, инициирующие метаболические отклонения, выходящие за пределы колебаний естественных биологических параметров динамического гомеостаза. Наибольшей популярностью пользуются нейролептики, транквилизаторы, снотворные препараты, ганглиоблокаторы, м-холинолитики, центральные тормозные медиаторы, адреноблокаторы, мембранопротекторы, простагландины, активаторы гликолиза, различные эндогенные лиганды, ингибиторы липаз и фосфолипаз, витамины и коферменты, сахара и др (Бузлама В.С. 1996). Эффективным средством борьбы со стрессом в настоящее время

признано применение новой группы противострессовых препаратов – тимоизолептиков. Тимоизолептики (нормотимики) — представляют собой группу биологически активных веществ, способных сглаживать расстройства психо-эмоционального состояния, ведущие к патологии, а при профилактическом применении способных предотвращать развитие стрессов, ингибируя депрессивные расстройства и хронические нарушения нервной системы (Гусев Е.И. 1998).

Характерным представителем данной группы веществ служит хорошо известная и глубоко изученная γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Она является естественным метаболитом в организме всех высших животных, включая человека, и птицу и относится к группе нормотимиков поскольку представляет собой основной тормозной нейротрансмиттер в ЦНС. Возбудимость, нервозность, чувствительность к стрессу, в первую очередь, связаны с этой кислотой. Она обладает элементами ноотропной активности, оказывает седативное и центральное миорелаксантное действие. ГАМК принимает самое активное участие в метаболических процессах в мозге. В головном мозге наиболее представлены глутамат-эргическая нейромедиаторная система (возбуждающие аминокислоты) и ГАМК-эргическая (тормозная) система (Базян Ф.С., 2006). ГАМК увеличивает проницаемость постсинаптической мембраны для ионов K^+ , что, собственно, и вызывает торможение нервного импульса, повышает дыхательную активность нервной ткани, улучшает кровоснабжение головного мозга (Shields C.R., 2000). Трансаминирование ГАМК с α -кетоглутаровой кислотой является основным путем ее метаболической деградации. Альфа-кетоглутарат дегидрогеназный комплекс признается критическим контрольным механизмом в центральной нервной системе и ему отводится не только ключевая роль в функционировании цикла Кребса, но и он активно задействован в комплексе антистрессовых реакций.

Сложности, которые данной работой мы решили преодолеть, возникают в связи с тем, что молекула ГАМК - это типичный цвиттерион, и в силу своей

выраженной полярности и гидрофильности она в обычных условиях очень слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и действует преимущественно либо периферически, либо непосредственно в местах синтеза (Сытинский И.А. 1977.).

Поиску аналогов ГАМК, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать преимущественно центральное действие, в медицине начали обращать самое серьезное внимание еще в шестидесятых годах прошлого столетия. Наиболее перспективной рассматривалась гамма-оксимасляная кислота (Закусов В.В., 1968).

Мы обратили внимание на одно, с нашей точки зрения, весьма перспективное, но совершенно недостаточно изученное соединение – оксиглицин. В 1986 году в литературе появилось единственное сообщение, что в качестве естественного ингибитора ГАМК-трансаминаз эффективно действует оксиглицин (ОГ) (Раевский К.С., 1986). Следовательно, мы вправе ожидать, что при введении ОГ, ГАМК должна медленнее деградировать и ее концентрация в мозге возрастет. Это незамедлительно повлечет за собой снижение возбудимости животных. Другой, постулируемый нами аспект проблемы биологической функции оксиглицина, связан с облегчением этой аминокислотой транспорта ГАМК через гематоэнцефалический барьер. Позже появилось еще одно сообщение о том, что оксиформа глицина является нейромедиаторной аминокислотой (Яничак Ф.Дж. 2007). Таким образом, это соединение постепенно занимает все более значимое место в потенцировании физиологического эффекта ГАМК. Однако, и по сей день биохимические работы по глубокому изучению этого интереснейшего соединения отсутствуют и в академической, и в медицинской литературе.

Из научной литературы достаточно давно и хорошо известно, что минеральные соли лития также, обладают ноотропными свойствами, и, при этом, они свободно преодолевают гематоэнцефалический барьер и проникают в головной мозг (Schou M., 1998). Механизм действия Li, заключается в том,

что он изменяет уровень K^+ и Na^+ в крови и внутри клетки. Ионы Li с помощью Na^+ , K^+ -АТФ-азы входят внутрь клеточной мембраны, вытесняют из клетки K^+ и препятствуют вхождению в клетку Na^+ . Таким образом блокируется проведение нервного импульса. Наступает эффект торможения, чем и обусловлены нейролептические свойства элемента.

Минеральные соли лития, обладая свойствами транквилизаторов, используются в медицине и животноводстве. Однако их введение в организм, как человека, так и животного требует строгого контроля. Как правило, проявляемый ими биологический эффект достигается при, многократном применении высоких доз, литий очень часто имеет совершенно непредсказуемые последствия (от минимального изменения дозы могут быть получены диаметрально противоположные результаты), его применение требует у испытуемых объектов строгого мониторинга психо-эмоционального и метаболического статуса.

1.2. Цели и задачи исследований.

1.2.1. Народно-хозяйственная цель работы: создание научно-технического задела по рационализации биотехнологии производства говядины.

1.2.2. Научная цель работы: проведение проблемно-ориентированных поисковых исследований, по разработке научных основ повышения стрессустойчивости, неспецифической резистентности и продуктивности лабораторных животных и растущих, откармливаемых бычков.

1.2.3. Задачи работы:

1. Разработать рабочую концепцию более эффективного и физиологического подхода к управлению поведенческими реакциями, здоровьем и продуктивностью животных;

2. Разработать методы синтеза двух новых антистрессовых препаратов - органических солей лития с оксиглицином (ОГ-Li) и с гамма-

аминомасляной кислотой (ГАМК-Li), полученные новые соединения должны быть биологически более адекватными, обладать высокой антистрессовой активностью, не уступающей или превосходящей существующие препараты в медицине и ветеринарии, должны быть просты и дешевы в синтезе, легки в применении в производственных условиях с тем, чтобы стать новыми элементами форсифицирования и расширения возможностей традиционных технологий производства говядины;

3. Изучить основные физико-химических параметры полученных соединений в опытах *in vitro*;

4. Изучить в опытах *in vivo* на лабораторных животных основные токсико-фармакологические свойства;

5. Создать пролонгированные инъекционные формы соединений;

6. Изучить биохимические, физиологические, эндокринологические, морфологические и зоотехнические показатели у лабораторных и сельскохозяйственных животных.

7. Провести первичную экспериментальную верификацию на лабораторных животных и растущих, откармливаемых бычках выдвинутой рабочей гипотезы о биологической и экономической целесообразности использования созданных форм новых препаратов для повышения стрессустойчивости, продуктивности, неспецифической резистентности животных.

1.3. Научная новизна работы

1. Разработана оригинальная рабочая концепция биологической необходимости и потенциальной научно-технической возможности создания новых эффективных способов физиологически адекватной фармакологической коррекции технологических и спонтанных стрессов у лабораторных животных и бычков, откармливаемых на мясо;

2. Разработаны методы синтеза двух новых органических соединений лития: литиевой соли оксиглицина и литиевой соли гамма-аминомасляной кислоты;

3. Изучен комплекс основных физико-химических параметров синтезированных соединений, требуемый для составления идентификационной карты новых веществ: элементный анализ, эмпирическая формула, кривые поглощения в инфракрасном спектре, кривые термогравиметрического анализа, температура плавления и разложения, растворимость в воде и органических растворителях;

4. Исследована острая и хроническая токсичность обоих соединений;

5. Созданы пролонгированные инъекционные формы полученных соединений;

6. Получена новая физиолого-биохимическая, эндокринологическая, морфологическая и зоотехническая информация, подтверждающая биологическую правомерность и целесообразность применения обоих созданных биологически активных веществ как эффективных антистрессовых препаратов, способных повышать продуктивность и неспецифическую резистентность у лабораторных животных и бычков на откорме.

Все полученные результаты по методам синтеза и способам использования новых антистрессовых препаратов на лабораторных и сельскохозяйственных животных по изобретательскому уровню и новизне интеллектуальной собственности, соответствуют патентной чистоте, о чем в ФИПС РФ поданы соответствующие документы на защиту авторского приоритета.

1.4. Практическая значимость работы

1. Итоги первичной производственной апробации подтверждают, что оба синтезированных антистрессовых препарата в разработанных инъекционных пролонгированных формах, в разработанных дозах, способах и схемах их использования целесообразно применять в качестве новых биотехнологических элементов производственного процесса для физиологически адекватной и

эффективной фармакологической коррекции стрессов у откармливаемых на мясо бычков с целью рационализации производства говядины. Все три компонента, примененные для синтеза новых органических солей, законодательно разрешены для использования в медицинской практике.

1.5. Положения выносимые на защиту

1. Рабочая концепция – с биологической точки зрения необходимо и с научно-технической точки зрения потенциально возможно создать новые эффективные способы физиологически адекватной фармакологической коррекции технологических и спонтанных стрессов у лабораторных животных и бычков, откармливаемых на мясо;

2. Рабочая гипотеза - 1) в результате химического соединения минеральной соли лития с оксиглицином и с гамма-аминомасляной кислотой можно получить две новые органические соли лития, действие которых будет превышать аддитивный эффект взятых для синтеза соединений, и обеспечит получение новых, желательных и отсутствующих у исходных компонентов, биологических свойств; 2) при введении ГАМК и ОГ в соединении с литием, ГАМК будет медленнее метаболизироваться специфической аминотрансферазой, легче преодолевать гематоэнцефалический барьер и ее концентрация в мозге возрастет, в свою очередь, возрастание концентрации ГАМК, на основе знаний о ее физиологическом действии, повлечет за собой снижение возбудимости животных и повышение стрессустойчивости;

3. Разработаны методы синтеза двух новых эффективных, физиологически адекватных антистрессовых препаратов - солей лития с оксиглицином и с гамма-аминомасляной кислотой. Синтезированные соединения и их пролонгированные инъекционные формы с имеющимися физико-химическими параметрами и токсико-фармакологическими характеристиками, просты и дешевы в синтезе, технологичны для применения в производственных усло-

виях и могут служить новыми элементами рационализации традиционных технологий производства говядины.

4. Проведение первичной экспериментальной верификации разработанных доз, схем и способов применения, созданных препаратов и их форм на лабораторных животных и растущих, откармливаемых бычках, по совокупности биохимических, физиологических, эндокринологических, морфологических и зоотехнических показателей подтвердило справедливость выдвинутой концепции и рабочей гипотезы о создании новых способов эффективного и физиологичного управления поведенческими реакциями, неспецифической резистентностью и продуктивностью животных и о биологической целесообразности использования созданных препаратов.

1.6. Апробация работы.

Основные результаты исследований по диссертационной работе доложены на XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (апрель 2009 г. Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова).

1.7. Публикации результатов исследований.

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 научные работы, в том числе имеется три публикации в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, для опубликования материалов кандидатских и докторских диссертаций.

1.8. Структура диссертации. Диссертация изложена на 150 стр. компьютерного текста, содержит 12 таблиц, 26 рисунков. Включает следующие разделы: введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение по результатам исследований, выводы, предложения практике, список литературы,

включающий 126 источников, в том числе 63 иностранных, приложение - 10 страниц.

2. Объект и методы исследований

Экспериментальную часть работы проводили в 2007-2009 годах, на базе лаборатории иммунобиотехнологии Всероссийского научно-исследовательского института физиологии, биохимии и питания с.-х. животных, совместно с лабораторией токсикологии МРНЦ РАМН и лабораторией углеродных материалов при кафедре химических технологий и новых материалов МГУ им. М.В. Ломоносова.

Схема 1

Схема собственных исследований

<p>1. Синтез новых солей Li и их исследование (физико-химические параметры: термогравиметрия; инфракрасная спектроскопия; элементный анализ.)</p>	<p>3. Антистрессовое действие солей Li на лабораторных животных (в эксперименте было использовано 30 мышей и 200 крыс.) Были проведены исследования эффективности солей, их влияние на гормональный статус и состояние органов после введения препаратов.</p>
<p>2. Токсичность препаратов Li. Два этапа: 1) определение острой токсичности и LD₅₀, (эксперимент проведен на 150 крысах); 2) этап определения хронической токсичности (эксперимент проведен на 100 крысах).</p>	<p>4. Производственные испытания препаратов Li при стрессах: транспортный, иммобилизационный, социальный, нарушение стереотипа кормления. (Один опыт проведен на 30 растущих, откармливаемых бычках на протяжении 6 месяцев.)</p>

На первом этапе проводился синтез новых органических солей лития, описанный в диссертации, по разработанным нами методам, в лаборатории органического синтеза НИИ ФХИ им. Карпова. Синтез проводился согласно

Стандартам GMP («*Good Manufacturing Practice*»). В полученных солях в лаборатории углеродных материалов при кафедре химических технологий и новых материалов МГУ им. М.В. Ломоносова определили основные физико-химические параметры: содержание воды, количество лития и элементный состав. Термогравиметрический анализ образцов проводили на приборе фирмы NETZSCH STA Jupiter 449C. Элементный состав образцов изучался с помощью прибора CHNOS vario MICRO, спектры поглощения – на инфракрасном спектрометре Фурье – ИК-спектрометре Tensor 27 фирмы “BRUCKER”

На втором этапе проводили исследования по изучению токсикологических свойств солей лития: определялась острая и хроническая токсичность. В ходе тестирования учитывалось количество съедаемого корма, потребленной воды, физиологические, биохимические показатели крови, морфологическая структура основных тканей и органов под действием изучаемых солей. Наблюдения проводились в динамике и сравнивались с литературными данными, полученными при применении других солей лития. Для гистологического исследования взяты: мозг (фронтальный срез через гиппокамп, таламус и гипоталамус), гипофиз, печень, почки, надпочечники, гонады. Кусочки органов фиксировали в 10% растворе формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали под микроскопом «Olympus CX 41».

На третьем этапе: определяли стресспротекторное и адаптогенное свойство исследуемых соединений на крысах линии Вистар. Изучали минимально достаточный комплекс физиолого-биохимических, морфологических и зоотехнических показателей. Анализ креатинина и ферментов аспартат- и аланинаминотрансферазы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 917. Гормоны (эстрадиол, тестостерон и кортизол) определяли на жидкостном хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США), снабженном бинарным градиентным насосом, дегазатором подвижной фазы, автосэмплером, термостатом колонок, диодно-матричным и масс-

спектрометрическим детекторами серии SL с источниками электрораспылительной и химической ионизации при атмосферном давлении.

На четвертом этапе: изучали стресспротекторные и адаптогенные свойства синтезированных соединения на растущих, откармливаемых бычках в ОПХ «Ермолино». Было сформировано 5 группы животных по 6 голов в каждой. Эксперимент продолжался 6 месяцев. Препараты во 2-ой, 3-ей, 4-ой и 5-ой группах вводили в дозировках 1,5 и 3 мл в разработанной инъекционной пролонгированной форме, представляющей собой тонкую суспензию соединений в растворе стеарата алюминия в вазелиновом масле. Животным контрольной группы вводили плацебо (1 группа). Количество вводимых бычкам ГАМК-Li (2-я и 3-я опытные группы) и ОГ-Li (4-я и 5-я опытные группы) составляло 1,5 и 3 мг/кг живой массы для обоих соединений соответственно.

Для анализов у бычков брали кровь из яремной вены на 3-ии и 20-ие сутки после введения препарата. Спустя 30 дней после первой инъекции, животным были введены эти же дозы препаратов второй и последний раз. Образцы крови брали на 2, 10 и 25 сутки. Все взятия крови проводили до утреннего кормления животных. Взвешивание животных проводили ежемесячно.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 8, для оценки достоверности эффектов применялся критерий Вилкоксона (двухфакторный дисперсионный анализ, множественное сравнение).

Выражаем искреннюю благодарность всем коллегам, оказавшим помощь в выполнении работы на всех ее этапах.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Физико-химическая характеристика солей оксиглицина и γ -аминобутирата лития.

Физико-химические свойства оксиглицината и γ -аминобутирата лития:

1. Основные физико-химические параметры оксиглицината лития. Номенклатурное название – литиевая соль аминоксиуксусной кислоты. Эмпирическая формула – $\text{NH}_2 - \text{COHLi} - \text{COOLi}$. Брутто-формула $\text{NH}_3\text{C}_2\text{O}_3\text{Li}_2$.

Элементный состав в процентах: С – 22.8, Н – 1.9, О – 45.7, N – 13.3, Li – 13.3. Массовая доля основного вещества – 97 %. Молекулярная масса – 101,8. Температура плавления – 201°C . Температура разложения - 234°C . Растворим в водно-спиртовых смесях и воде.

2. Основные физико-химические параметры ГАМК- Li. Номенклатурное название – литиевая соль гамма-аминомасляной кислоты. Эмпирическая формула – $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOLi}$; Брутто-формула - $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2\text{NLi}$;

Элементный состав в процентах: С – 42.8, Н – 7.1, О – 28.5, N – 12.4, Li – 6.2. Массовая доля основного вещества – 97 %. Молекулярная масса – 108,9. Температура плавления – 216°C . Температура разложения – препарат плавится с разложением. Растворима в водно-спиртовых смесях и воде.

Проведенные исследования по термогравиметрии показали, что литиевая соль γ -аминомасляной кислоты представляет единое соединение, не содержащее воды. Постепенно при повышении температуры в азотной среде происходит плавление вещества при $t = 216^\circ\text{C}$. При дальнейшем нагревании происходит разложение образца на продукты сгорания из которых в тигле остается Li_2CO_3 (рисунок 1).

Соль оксиглицината лития разлагается многоступенчато и представляет собой кристаллогидрат, содержащий одну молекулу воды на одну молекулу соли. Отщепление воды происходит при температуре $96,6^\circ\text{C}$. Температура плавления составляет $201,2^\circ\text{C}$. Пики при $t = 234,1^\circ$ и $446,1^\circ\text{C}$ свидетельствуют о разложении до продуктов сгорания. Данные продукты аналогичны с солью γ -аминомасляной кислоты лития (рисунок 2)

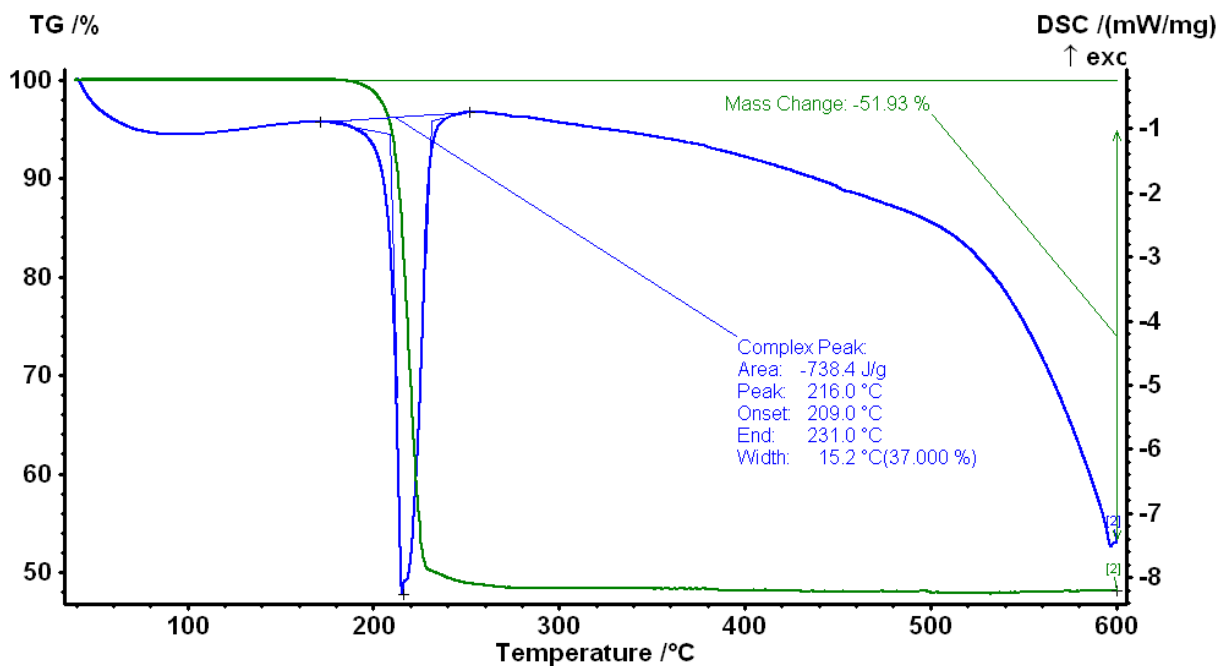


Рисунок 1. Термогравиметрическая кривая разложения образца соли γ -аминомасляной кислоты лития, где (DSC - Дифференциально-сканирующая калориметрия; TG - изменения массы образца как функция температуры или времени, происходящие в результате взаимодействия образца с окружающей его атмосферой, T – изменение температуры).

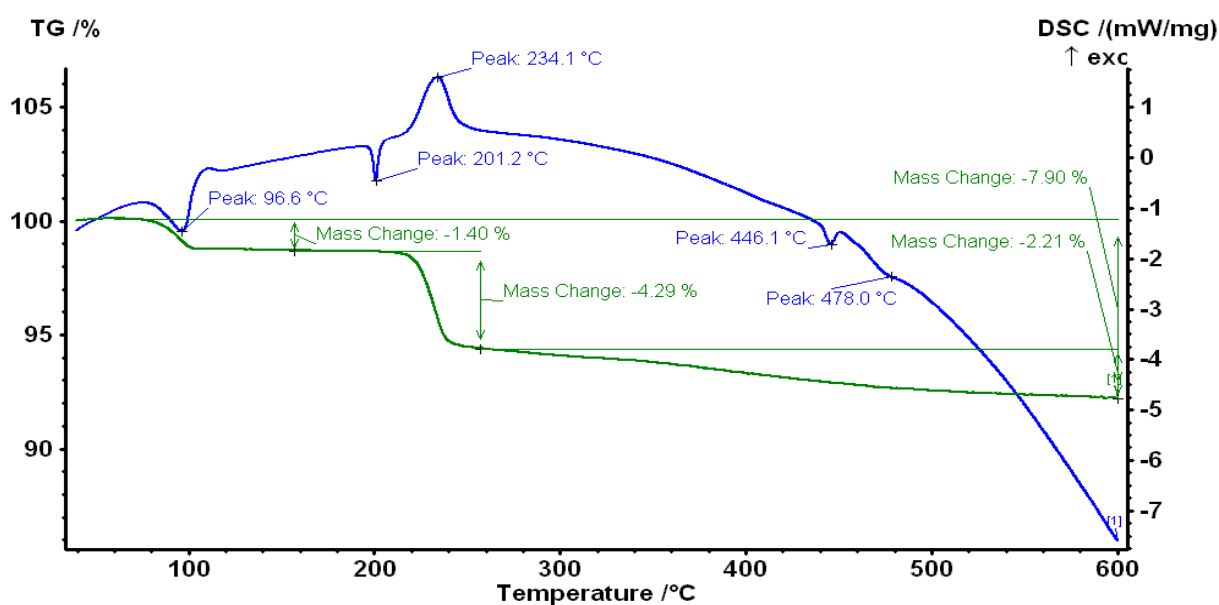


Рисунок 2. Термогравиметрическая кривая разложения образца соли оксиглицината лития (обозначения, что и на рис. 1)

3.2. Фармако-токсикологическая характеристика органических солей лития на лабораторных животных.

Исследования на крысах позволили определить параметры **острой токсичности** солей и определить LD_{50} при однократном внутрижелудочном введении. Расчетная доза LD_{50} для γ -аминобутирата лития составляет 1800 мг/кг массы тела, что превышает эффективную терапевтическую дозу в 60 раз.

При исследовании оксиглицината лития определить LD_{50} не представляется возможным, так как количества, превышающие в 80 раз максимальную терапевтическую дозу, не приводят к летальному исходу.

По сравнению с известными солями лития можно говорить, что LD_{50} синтезированных нами солей при внутрижелудочном введении выше, чем LD_{50} лития карбоната (413 мг/кг)(С.Н. Преображенский 2001 г), лития хлорида LD_{50} (970 мг/кг)(Самойлов Н.Н. 1974) и лития цитрата (1200 мг/кг)(Кривошеев А.В. 2006). Оба соединения относятся к 4-му классу токсичности (нетоксичные).

Для определения опасности повторного применения препарата, **хронической токсичности**, изучаемые соли вводили в течение 14 дней. Вводимые дозы - 180 мг/кг живой массы, что составляет 1/10 от LD_{50} . Объектом исследования были лабораторные 3-х месячные крысы обоего пола линии Вистар, средней массой 150 – 170 гр.

Результаты проведенных гистологических исследований свидетельствуют о том, что у испытуемых крыс, получавших препараты ОГ-Li и ГАМК-Li ежедневно в течение 2-х недель, при сохранении общей гистоструктуры тканей и органов, отмечалось повышенное функциональное напряжение нейроэндокринного аппарата (гетерогенность клеточных элементов, признаки дистрофических изменений в них) и, в меньшей степени, внутренних органов. Так как убой животных проводили через 2 недели после окончания ве-

дения препаратов, то отмечается восстановление нормальной функциональной активности ранее напряженно работавших органов. В пользу этого говорит умеренная гиперплазия клеточных элементов пролиферативной зоны аденогипофиза. Необходимо отметить имевшие место совершенно естественные различия индивидуальной реакции животных на вводимые препараты. Тем не менее, общее заключение вполне определенно сводится к тому, что ОГ-Li активизирует нейроэндокринную систему сильнее, чем ГАМК-Li. Причем у самок эта активация выражена несколько сильнее, чем у самцов.

3.3. Проявление адаптогенных и стресспротекторных свойств оксиглицината лития и γ -аминобутирата лития на крысах

В данном эксперименте определялось влияние разных доз солей лития на изменение активности ферментов в крови. За время эксперимента производили 5-кратное взвешивание животных (таблица 1). Отбор проб проводили двукратно, на 3-й и 15-й день после введения.

После введения разных доз солей лития наблюдалось увеличение живой массы. Однако при увеличении мышечной массы увеличивается нагрузка на выделительную систему и печень, для определения состояния данных органов проводили исследование активности ферментов в крови (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Таблица 1

**Динамика изменение массы тела у крыс опытной и контрольной групп,
г ($M \pm m$), n=50**

группы	Время после введения препарата, сутки					Изменение массы тела в % относительно контроля
	До введения	2	9	11	18	
1	143,6 ± 26,7	140,5 ± 29,7	203,7 ± 36,8	205,5 ± 35,8	234,6 ± 46,7	0
2	144,6 ± 24,3	159,5 ± 23,2	220,7 ± 37,9*	224,7 ± 34,7*	307,5 ± 43,9*	31 %
3	146,5 ± 27,6*	155,7 ± 21,5*	222,7 ± 29,5	217,2 ± 32,1	265,8 ± 47,8*	10 %
4	143,6 ± 21,9	156,7 ± 27,4	208,2 ± 34,5	211,8 ± 36,0*	272,7 ± 45,3*	16 %
5	148,0 ± 30,2*	137,3 ± 24,6*	194,8 ± 33,3	204,0 ± 32,6	237,5 ± 39,3*	1 %

(* $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с контролем.) 1 группа – контроль; 2 – в/б введение 40 мг оксиглицина Li /кг; 3 – в/б введение 120 мг оксиглицината Li /кг; 4 – в/б введение 40 мг ГАМК-Li /кг; 5 – в/б введение 120 мг ГАМК-Li /кг)

У крыс, которым вводили оба препарата в меньших дозировках (40 мг/кг) наблюдается большее увеличение массы тела животного. Максимально разница увеличения массы по сравнению с контролем составила 31 %. В ходе эксперимента кровь брали двукратно – на 3-й и 15-й день. Определяли в крови подопытных животных каталитическую активность двух ферментов (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) и концентрацию креатинина. Эти две аминотрансферазы и содержание креатинина в повсеместной клинической практике по сей день считаются удовлетворительными тестовыми критериями, характеризующими структурно-функциональное состояние печени и почек (таблица 2).

После завершения эксперимента было установлено, что данные соли, в испытывавшихся дозах, не вызывали токсического эффекта: активность в крови ферментов и содержание метаболита было в пределах естественных биологических колебаний. Препараты вводились внутривентрально. Такие

факторы как формирование групп, внутрибрюшинное введение являются стресс-факторами для животных. Первое взятие крови проводилось на третий день после проведённых манипуляций. На протяжении 15-ти дней после введения обоих препаратов существенных и достоверных различий между животными контрольной группы и опытными группами отмечено не было. Это свидетельствует о том, что оба препарата не влекут за собой каких-либо значимых отклонений в функционировании тканей печени и почек, что подтверждается также и проведенными морфологическими исследованиями.

Таблица 2

Влияние однократного введение солей лития на активность аминотрансфераз и концентрацию креатинина в крови, ($M \pm m$), $n=50$

Группы	АЛТ (мкМ)		АСТ (мкМ)		Креатинин (мкМ)	
	3 день	15 день	3 день	15 день	3 день	15 день
Контроль	0,19 ± 0,02	0,30 ± 0,04	0,15 ± 0,07	0,11 ± 0,04	27,3 ± 4,4	26,9 ± 3,8
2	0,22 ± 0,04	0,27 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,17 ± 0,04	30,2 ± 4,3	25,4 ± 1,9
3	0,25 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,17 ± 0,04	0,17 ± 0,03	39,3 ± 3,8	30,5 ± 5,1
4	0,23 ± 0,06	0,24 ± 0,04	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	36,7 ± 4,5	27,8 ± 4,3
5	0,24 ± 0,01	0,28 ± 0,03	0,25 ± 0,05	0,18 ± 0,04	31,5 ± 4,1	36,9 ± 0,9

1 группа – контроль; 2 – внутрибрюшинное введение 40 мг оксиглицината Li /кг; 3 – в/б введение 120 мг оксиглицината Li /кг; 4 – в/б введение 40 мг ГАМК-Li /кг; 5 – в/б введение 120 мг ГАМК-Li /кг)

3.4. Влияние солей лития на содержание в крови крыс адреналина, и норадреналина

Продолжительность и эффективность действия солей лития определяли по концентрации гормонов в крови. При первичном взятии крови в первые сутки после введения препаратов наблюдался резкий выброс гормонов в контрольной группе и опытной (где использовалась пролонгированная форма). В

группах, где препарат растворили в воде уровень адреналина и норадреналина находится в пределах нормы. В группах с пролонгированной формой происходит увеличение гормонов, но их концентрация была ниже, чем в контроле. Это говорит, о различной скорости действия водной и пролонгированной формы. На 4-е сутки после введения уровень гормонов сохранялся на уровне интактных животных. Концентрация гормонов в контрольной группе превышала в 2 раза уровень у опытных групп. На 7 сутки после введения, картина была противоположна первым суткам. Концентрация адреналина и норадреналина в опытных группах, где была пролонгированная форма, оставалась в пределах нормы, в контрольной группе и группе с водным раствором гормональный статус изменился в сторону повышения.

После воздействия стресса различной этиологии у крыс происходил резкий выброс в кровь «гормонов стресса» (адреналина и норадреналина). Однако у животных, которым вводили соли в пролонгированной форме, уровень гормонов в крови приближался к уровню у контрольных животных, и был выше, чем у животных, которым вводили соли в виде водных растворов (таблица 3). При повторном взятии крови на 4-е сутки у контрольных животных уровень гормона в крови был увеличен и составил 27,1 мкг/л по сравнению с первым взятием крови и составлял 24,4 мкг/л. У опытных групп наблюдаются результаты сходные с результатами у интактных животных, которые не подвергались стресс воздействию. При последнем отборе крови, на 7-е сутки наблюдалась обратная картина, по сравнению с первыми сутками. У животных, которым вводили водный раствор, увеличивался уровень гормонов, но при этом он оставался ниже контрольных животных (16,6 мкг/л относительно 28,7 мкг/л). При этом в группах с введенной пролонгированной формой уровень гормонов существенно не менялся, оставался равным предыдущему взятию и приближался к уровню у интактных животных, что говорит об эффективности использования солей ОГ-Li и ГАМК-Li именно из разработанных пролонгированных форм.

Таблица 3

Влияние введения препаратов в водном растворе и в пролонгированной форме на концентрацию адреналина и норадреналина у крыс линии Вистар под воздействием стресса, (M±m), n=230

Время после введения (сутки)	Группы	Адреналин, мкг/л	Норадреналин, мкг/л
	Интактные животные	6,8 ± 0,65	18,6 ± 1,95
1	1	24,4 ± 6,2	57,4 ± 14,72
	2	7,1 ± 0,47*	18,2 ± 2,59*
	3	15,9 ± 4,73	37,0 ± 10,93
	4	6,9 ± 0,77*	21,0 ± 3,54*
	5	17,8 ± 5,26	42,8 ± 12,64
4	1	27,1 ± 6,91	63,5 ± 14,35
	2	6,9 ± 0,29	17,6 ± 1,52
	3	7,0 ± 0,43*	19 ± 3,08*
	4	6,7 ± 0,38	19,8 ± 1,64
	5	7,4 ± 0,68*	21,8 ± 4,97*
7	1	28,7 ± 7,1	69,38 ± 16,79
	2	16,6 ± 3,99	41,8 ± 5,67
	3	7,2 ± 0,78*	18,6 ± 2,51*
	4	10,8 ± 1,24	31,6 ± 7,13
	5	7,3 ± 0,73*	17,6 ± 2,07*

(* $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с контролем.) 1 группа – контроль; 2 – в/б введение 40 мг оксиглицината Li /кг; 3 – в/б введение 120 мг оксиглицината Li /кг; 4 – в/б введение 40 мг ГАМК-Li /кг; 5 – в/б введение 120 мг ГАМК-Li /кг)

3.5. Стандартные тесты, подтверждающие эффективность солей оксиглицината лития и гамма-аминомасляной кислоты лития на крысах

1. Тест на физическую выносливость.

Изучение адаптогенных свойств проводили с использованием самцов лабораторных крыс линии Вистар. С этой целью было сформировано четыре группы крыс-аналогов, по 10 голов в группе. Крысы опытной группы получили внутривенно одну инъекцию оксиглицината лития в дозе 15 мг/кг веса и такую же дозу ГАМК-Li. За 30 минут до опыта, животным контрольной группы вводили плацебо. Третья группа была интактной – не подвергалась никаким обработкам.

Всех животных подвергли стандартному тесту на общую физическую выносливость путём длительного принудительного плавания в воде при температуре 20⁰С до полного утомления, для чего требовалось около 1 часа. После завершения теста всех животных усыпили эфиром и подвергли декапитации. Провели подсчёт эозинофилов по Дунгеру. (методы. лаб. анализа. АзССР 1968). Эозинофилы представляют собой информативный косвенный показатель изменения в крови кортикостероидов, которые, в свою очередь, являются косвенными показателями воздействия стрессора. Повышение в крови «гормонов стресса» вызывает понижение эозинофилов к крови.

Таблица 4

Количество эозинофилов и изъявлений желудка крыс при проведении теста на физическую выносливость (плавание) с применением оксиглицината Li и ГАМК-Li, (M±m), n=40

	Контроль	(15 мг оксиглицинат Li /кг)	(15 мг ГАМК-Li /кг)	Интактные
Кол-во эозинофилов (в 1 мм ³)	435 ± 26	747 ± 41	793 ± 38	974 ± 47*
Кол-во язв	15 ± 4	3 ± 1*	4 ± 1,5	0

(**p* < 0,05 при сравнении по *t*-критерию с контролем.)

После вскрытия у опытной группы наблюдалось в пять раз меньшее количество язв, чем в контрольной группе, см. таблицу 4.

1.2. Общая физическая выносливость. Тест на подвешивание.

Использовали также как и в предыдущем эксперименте 4 аналогичные группы мышей по 10 голов в каждой. Доза оксиглицина лития и гамма-аминомасляной кислоты лития в опытных группах также была 15 мг/кг живой массы и вводилась внутривентрально за 30 минут до начала теста. По истечении 30 минут мыши подвешивались за передние конечности и в таком положении оставались на протяжении 24 часов. После завершения теста животных снимали, усыпляли эфиром, декапитировали, затем вскрывали и подсчитывали количество язв в желудке. Количество язв в контрольной группе было $19 \pm 4,6$, что в 3,2 - 3,8 раза больше, чем в опытных группах ($6 \pm 2,2$, $5 \pm 1,9$ соответств.). У интактной группы изъязвления желудка отсутствовали.

Вся совокупность полученной в этих опытах информации подтверждает вывод о том, что испытанная соль оксиглицина лития обладает ярко выраженными стресспротективным и адаптогенным свойствами. Данные приведены ниже в таблице 5.

Таблица 5.

Количество изъязвлений желудка крыс при проведении теста на адаптогенность с применением оксиглицината-Li и ГАМК-Li, ($M \pm m$), $n=40$

	Контроль	1 группа (15 мг/кг оксиглицинат Li)	2 группа (15 мг/кг ГАМК Li)	Интактные
Кол-во язв	$19 \pm 7,6$	$6 \pm 2,2^*$	$5 \pm 1,9^*$	0

(* $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с контролем.)

3.6. Определение стресспротекторного и адаптогенного действия органических солей лития у откармливаемых бычков

В данном эксперименте определялась эффективность солей гамма-аминомасляной кислоты и оксиглицина лития у бычков на откорме. Продол-

жительность эксперимента составила 6 месяцев. Для проведения эксперимента было подобрано 30 голов бычков с начальной живой массой от 110 до 117 кг. Было сформировано 5 групп животных по 6 голов в каждой. Группы формировали по принципу парных аналогов. Препараты вводили подкожно в дозировках 1,5 и 3 мг/кг живой массы, в виде тонкой суспензии в стеарате алюминия, растворенного в вазелиновом масле. Контрольным животным вводили плацебо.

Эксперимент проводили в два этапа. На каждом этапе определяли весовые показатели бычков и их гормональный статус. На основании проведенных исследований было установлено, что различные стрессы, вызванные технологическими причинами при откорме бычков (перевозка животных на автотранспорте, смена помещения, смена рациона и распорядка дня, перевод животных с группового содержания на привязное) влияют на изменения уровня гормонов в крови (адреналина, норадреналина, кортизола).

Таблица 6

**Концентрация адреналина и норадреналина в плазме крови бычков,
($M \pm m$), $n=30$**

Время после введения препарата (сутки)	Группы	Адреналин мкг/л	Норадреналин мкг/л
3	1	20,3 ± 7,71	47,56 ± 24,64
	2	0,9 ± 0,37*	2,0 ± 0,86*
	3	2,6 ± 1,32*	9,0 ± 3,14
	4	0,9 ± 0,53*	2,1 ± 0,71*
	5	1,8 ± 1,99	4,3 ± 2,95
20	1	27,1 ± 9,7	57,9 ± 21,86
	2	1,3 ± 0,87*	2,6 ± 1,69*
	3	8,5 ± 5,01	17,5 ± 8,41
	4	2,9 ± 0,76*	6,9 ± 1,98*
	5	2,9 ± 2,59	7,2 ± 5,58

(* $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с контролем.) 1 – контроль; 2-я группа – доза 1,5 мг ГАМК-Li /кг , 3-я группа – доза 3 мг ГАМК-Li /кг, 4-я группа - 1,5 мг ОГ-Li /кг, 5 группа – доза 3 мг ОГ-Li /кг.

Опытные группы животных гораздо быстрее адаптировались к новым условиям содержания, легче перенесли транспортировку, иммобилизацию и нарушение распорядка кормления. Характерными показателями влияния стресса на животных является уровень адреналина и норадреналина в крови.

У опытных групп бычков уровень гормонов был в несколько раз ниже, по сравнению с контрольной группой, что говорит об уменьшении ответной реакции на стрессовые воздействия на организм животных (Таблица 6).

В ходе эксперимента определяли весовые показатели бычков. При равных условиях содержания и кормления животных в эксперименте, у опытных групп наблюдалась повышение живой массы относительно контроля. Таким образом, после воздействия различных стресс-факторов не наблюдалось потери живой массы. В таблице 7 приведены весовые данные за первый месяц опыта на бычках.

Таблица 7

Прирост живой массы за первый месяц опыта, (M±m), n=30

Группы	Живая масса, кг		Среднесуточный прирост живой массы, г	% к контролю
	Постановочная	Через 1 месяц после 1-ой инъекции препаратов		
1	114 ± 4,8	146,5 ± 7,6	1049±109,1	100,0
2	113 ± 5,6	149,6 ± 8,7	1181±148,0*	112,5
3	115 ± 4,4	150,4 ± 7,3	1129±116,4	107,6
4	117 ± 2,9	152,2 ± 3,3	1136±93,4*	108,3
5	111 ± 6,4	145,3 ± 8,9	1137±98,2	108,4

(* $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с контролем.) 1 – контроль; 2-я группа – доза 1,5 мг ГАМК-Li /кг , 3-я группа – доза 3 мг ГАМК-Li /кг, 4-я группа - 1,5 мг ОГ-Li /кг, 5 группа – доза 3 мг ОГ-Li /кг.

У бычков, которым вводили соли γ -аминобутирата лития и оксиглицината лития в дозировках 1,5 мг/кг живой массы среднесуточный прирост был

на 8% выше относительно контрольных животных. В группе с оксиглицинатом лития в этой же дозировке привес превышал на 12,5% контрольную группу. В дозировках 3 мг/кг живой массы прибавка прироста в обеих группах составила 7,6% и 8,4% соответственно. Уровень же адреналина и норадреналина оставался в норме, тогда как в контрольной группе после первого взятия крови он в 20 раз превышал норму. После второго взятия крови концентрация гормонов в крови опытных животных осталась на уровне предыдущего взятия, однако произошло существенное, но недостоверное увеличение в 3-ей группе на 8 абсолютных единиц. При этом по весовым показателям привес в данной группе составил 107% относительно контроля. В контрольной группе произошло повторное резкое увеличение концентрации в крови адреналина и норадреналина даже по сравнению с первым взятием крови (на 7 абсолютных единиц), что вновь подтверждает отрицательное влияние стресса на организм бычков.

Второй этап эксперимента проводился спустя 30 дней после первой инъекции препаратов. По истечении трех суток после повторного введения, произошло резкое понижение температуры окружающей среды до -25°C . В связи с этим произошло понижение температуры и в помещении, где содержались животные. Вследствие резкого понижения температуры, нарушилась подача воды на сутки и в течение суток животные не получали также и корма. Под действием сложившихся негативных спонтанных стрессовых воздействий у животных изменилось содержание изучаемых гормонов. У контрольной группы наблюдался резкий скачок концентрации адреналина и кортизола, относительно опытных групп ($32,8 \pm 14,48$ мкг/л относительно $9,4 \pm 2,66$ мкг/л). Изменение содержания гормонов в крови у опытных групп так же происходило не синхронно. В группах, где вводили дозы 1,5 мг/кг выброс адреналина был меньше на 12 % по сравнению с дозировкой 3 мг/кг (таблица 8).

Таблица 8

Изменение уровня адреналина, норадреналина и кортизола после второго введения пролонгированных форм солей гамма-аминобутирата и оксиглицина лития, (M±m), n=30

Время после введения препарата (сутки)	Группы	Адреналин, мкг/л	Норадреналин, мкг/л	Кортизол, мкг/л
2	1	29,4 ± 13,14	86,64 ± 42,43	19,1 ± 9,31
	2	7,5 ± 2,25*	16,7 ± 5,18*	4,14 ± 1,48*
	3	8,4 ± 2,89	20,7 ± 8,13	6,8 ± 2,41
	4	8,0 ± 3,53*	15,7 ± 2,68*	7,42 ± 2,01
	5	9,4 ± 2,66	20,8 ± 6,70	6,0 ± 2,52
10	1	32,8 ± 14,48	98,26 ± 46,39	20,74 ± 9,49
	2	1,1 ± 0,72*	2,2 ± 0,71	2,04 ± 0,78*
	3	1,6 ± 0,74	3,2 ± 1,12*	2,58 ± 0,75
	4	1,8 ± 1,99*	4,1 ± 2,04*	1,9 ± 1,38*
	5	2,3 ± 0,83*	4,3 ± 2,95	3,22 ± 0,87
25	1	30,6 ± 12,43	92 ± 41,23	18,6 ± 8,06
	2	1,5 ± 0,83*	3,0 ± 1,65	2,58 ± 0,81*
	3	2,08 ± 0,79	6,18 ± 2,92	3,12 ± 0,81
	4	2,7 ± 0,57*	6,62 ± 2,04	2,72 ± 0,40*
	5	3,74 ± 0,92	9,10 ± 2,19	3,92 ± 0,64

(* $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с контролем.) 1 – контроль; 2-я группа – доза 1,5 мг ГАМК-Li /кг , 3-я группа – доза 3 мг ГАМК-Li /кг, 4-я группа - 1,5 мг ОГ-Li /кг, 5 группа – доза 3 мг ОГ-Li /кг.

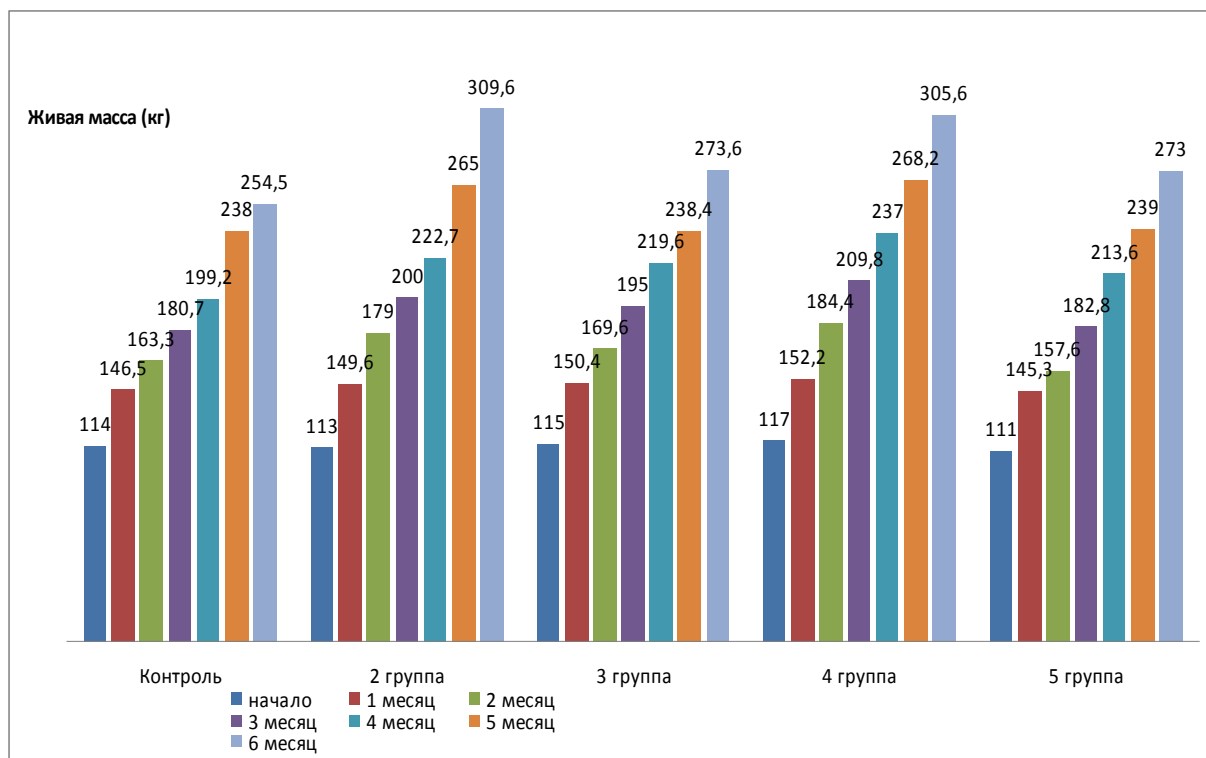
После спонтанных стрессовых воздействий опытные и контрольные животные находились в одинаковых условиях. На десятые сутки провели повторное взятие крови. У всех опытных животных уровень адреналина, норадреналина и кортизола был ниже, чем при первом взятии крови, что говорит о продолжительном действии препарата. В группах, где дозировки со-

ставляли 1,5 мг/кг живой массы, эти различия были достоверны, относительно величин контрольной группы. У контрольных животных уровень гормонов в крови повысился на 4,5% относительно предыдущего взятия. На 25-е сутки после повторного введения вновь взяли кровь у всех подопытных животных. Содержание адреналина, норадреналина и кортизола было выше, чем при предыдущем взятии крови на 36 %. В группе, где вводили препараты в дозировках 1,5 мг/кг отмечалось также повышение концентрации гормонов, но оно было значительно меньше (на 9%). Полученные данные свидетельствуют о том, что даже по истечении недели после стрессового воздействия контрольные животные еще не смогли прийти в физиологически нормальное состояние.

Результаты ежемесячного взвешивания животных показали, что изменения живой массы между группами происходило неодинаково (рисунок 3).

В итоге, за 6-ти месячный период эксперимента, группы животных, получавшие литиевую соль гамма-аминомасляной кислоты в дозах 1,5 и 3,0 мг/кг живой массы, дали дополнительный прирост живой массы 7.0 и 21.0 % относительно контрольной группы, соответственно по дозам. Две опытных группы бычков, получавших в этих же количествах литиевую соль оксиглицина, по живой массе в конце эксперимента превышали животных контрольной группы на 7 и 20 %, по двум испытывавшимся дозам соответственно.

Эти результаты были получены на вполне удовлетворительном зоотехническом фоне. Среднесуточный прирост живой массы животных контрольной группы за весь эксперимент составил 775 граммов, в то время как животные с введением малых доз литиевых солей ГАМК и оксиглицина имели приросты 1056 и 1042 граммов в среднем в сутки. Бычки, инъецированные высокими дозами обеих солей, имели среднесуточные приросты живой массы 873 и 935 граммов, т.е. также выше контрольных животных, но в несколько меньших абсолютных величинах.



Контроль; 2-я группа – доза 1,5 мг ГАМК-Li /кг , 3-я группа – доза 3 мг ГАМК-Li /кг, 4-я группа - 1,5 мг ОГ-Li /кг, 5 группа – доза 3 мг ОГ-Li /кг.

Рисунок 3. Динамика изменения живой массы откармливаемых бычков после введения ОГ-Li и ГАМК-Li (n=30)

4. Заключение

Таким образом, на настоящем этапе проникновения в изучаемую проблему можно резюмировать нижеследующее:

1. У синтезированных нами литиевых солей оксиглицина и γ -аминомасляной кислоты изучен комплекс физико-химических параметров, позволяющий составить идентификационные карты новых веществ: элементный состав, эмпирическая формула, кривые поглощения в инфракрасном спектре, кривые термогравиметрического анализа, температура плавления и разложения, растворимость в воде и органических растворителях;
2. Новые соли лития относятся к 4 классу токсичности (не токсичные соединения), обладают разносторонним фармакологическим действием. В рекомендуемых дозах использования не вызывают острого и хронического отравления;
3. При длительном применении высоких доз (в 10 раз превышающих рекомендуемые дозы) не вызывают в тканях и органах выраженных деструктивных морфологических изменений, свидетельствующих о серьезных аномалиях их гистоструктуры и функции;
4. При моделировании экспериментов, с воздействием различных стрессоров на организм лабораторных и сельскохозяйственных животных, проявляют ярко выраженные адаптогенные и стресспротекторные свойства;
5. Изучено влияние различных стресс-факторов на изменение уровня адреналина, норадреналина и кортизола у лабораторных животных и растущих, откармливаемых бычков. Применение исследованных солей под воздействием стрессоров предотвращает резкий выброс данных гормонов, что и рассматривается как первичная ответная реакция организма на стрессы любой этиологии;
6. Созданные пролонгированные формы введения обоих препаратов позволяют увеличить срок действия активных начал и снижают воздействие

стресс-факторов на животных. Обеспечивают постепенный и продолжительный выход препаратов из депо в кровотоки животного.

7. Соли лития способствуют коррекции поведения, повышению неспецифической резистентности, интенсивности роста животных, являются протекторами в отношении технологических и спонтанных стрессоров. Оптимальные схемы применения полученных солей лития: 1- кратное введение до, или 2-кратное введение - до и после воздействия стресс-фактора. Примечательно, что применение более высоких доз обоих препаратов приводит к более низкому продуктивному ответу у бычков на откорме. В течение шести месяцев проведения откорма растущих бычков, животные контрольной группы имели среднесуточный прирост живой массы 775 г, животные с инъекцией 1,5 и 3,0 г ГАМК-Li/кг живой массы – соответственно 1056 и 873 грамма. Животные с инъекцией 1,5 г ОГ-Li /кг живой массы давали в сутки по 1042 г, а введение 3,0 г/кг живой массы этой соли дало 935 граммов. Таким образом, имеющиеся первые данные свидетельствуют о том, что литиевая соль оксиглицина и у лабораторных животных, и у откармливаемых бычков по большинству параметров более эффективна, чем литиевая соль гамма-аминомасляной кислоты.

5. Выводы

1. Разработана рабочая концепция, согласно которой современные научные знания и технические возможности позволяют реализовать биологическую необходимость создания новых высокоэффективных способов физиологически адекватной фармакологической коррекции технологических и спонтанных стрессов у лабораторных и сельскохозяйственных животных.

2. Сформулирована рабочая гипотеза, в соответствии с которой: 1) продуктами химического соединения минеральной соли лития с оксиглицином и с гамма-аминомасляной кислотой можно получить две новые органические соли лития, действие которых будет превышать аддитивный эффект взятых для синтеза соединений, и обеспечит получение новых, желательных и от-

сутствующих у исходных компонентов, биологических свойств 2) при введении литиевых солей гамма-аминомасляной кислоты и оксиглицина, ГАМК будет медленнее метаболизироваться специфической аминотрансферазой, легче преодолевать гематоэнцефалический барьер и ее концентрация в мозге возрастет, в свою очередь, возрастание концентрации ГАМК, на основе знаний о ее физиологическом действии, повлечет за собой повышение стрессустойчивости животных;

3. Разработаны методы синтеза двух новых эффективных, физиологически адекватных антистрессовых препаратов - солей лития с оксиглицином и с гамма-аминомасляной кислотой. Синтезированные соединения и их пролонгированные инъекционные формы с изученными физико-химическими параметрами и токсико-фармакологическими характеристиками, просты и дешевы в синтезе, технологичны для применения в производственных условиях и могут служить новыми элементами рационализации традиционных биотехнологий производства говядины, повышающими на 7 – 21 % их критические выходные параметры.

4. Проведение первичной экспериментальной верификации разработанных доз, схем и способов, созданных препаратов и их инъекционных пролонгированных форм на лабораторных животных и на растущих, откармливаемых бычках, по совокупности биохимических, физиологических, эндокринологических, морфологических и зоотехнических показателей подтвердило справедливость выдвинутой концепции и рабочей гипотезы о возможности создания новых способов эффективного и физиологичного управления поведенческими реакциями, неспецифической резистентностью и продуктивностью животных и о биологической целесообразности использования созданных препаратов.

6. Предложения практике

Синтезированные соли лития с гамма-аминомасляной кислотой и оксиглицином целесообразно вводить подкожно в разработанной

продолжительной форме, в дозах 1,5 мг на 1 кг живой массы откармливаемых бычков для рационализации биотехнологии производства говядины.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Остренко К.С. Разработка теоретических основ и создание антистрессовых препаратов нового поколения. Сельскохозяйственная биология, 2009, №2 стр. 43-55 / Галочкин В.А., Галочкина В.П.
2. Остренко К.С. Механизмы проявления физиологических функций гамма-аминомасляной кислотой, оксиглицином и солями лития в связи со стрессустойчивостью животных. Проблемы биологии продуктивных животных, 2009, №1, стр. 5- 15./ Галочкин В.А., Галочкина В.П..
3. Остренко К.С. Продуктивность и концентрация адреналина и норадреналина у бычков при инъекции пролонгированных форм литиевых солей оксиглицина и гамма-аминомасляной кислоты. Проблемы биологии продуктивных животных, 2009, №2, стр. 95-99.
4. Остренко К.С. Определение параметров токсичности солей гамма-аминомасляной кислоты лития и оксиглицината лития на крысах линии Вистар. Тезисы международной научной конференции «Ломоносов 2009», 2009, стр. 25.

Поданы 4 заявки на патенты.