

УЧАСТИЕ ГАМКЕРГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА О-СУЛЬФОЭТАНОЛАМИНА В ПРОЦЕССАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

Р.Г. КАМАЛЯН, Т.А. ГЮЛЬБАЯЗЯН, Э.А. ШИРИНЯН

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыяна НАН Армении, 375044, Ереван
Армянская СХА, 375009, Ереван, ИТОХ НАН Армении, 375014, Ереван*

Изучена возможность протекции ГАМКергическим препаратом О-сульфоэтанололамином (СЭА) транспортного стресса телят, приводящего к потерям массы при перевозках на различные расстояния. Показано, что дача с кормом препарата в дозе 1 г/кг массы за 1-3 ч до транспортировки способствует смягчению стресс-реакции, что проявляется в двукратном сокращении потерь массы, сопровождающемся ослаблением реакции коры надпочечников, оптимизацией энергетических затрат на выход из экстремальной ситуации. Характер действия препарата подобен эффекту применяемого в животноводческой практике дагидина. В механизме действия СЭА первостепенное значение, скорее всего, имеет активация ГАМКергических механизмов мозга.

Ուսումնասիրվել է հորթերի տեղափոխման ընթացքում կենդանի զանգվածի կորստով ուղեկցվող տրանսպորտային ստրեսի կանխման հնարավորությունը ՉԱԸՅԵՐԳԻԼ Նյութի Օ-սուլֆոէթանոլամինի (ՍԷԱ) օգտագործման միջոցով: Ցույց է տրվել, որ ՍԷԱ-ի կերի հետ հորթերին 1-3 ժամ տեղափոխումից առաջ 1գ/կգ զանգվածին ներմուծումը նպաստում է ստրես ռեակցիայի մեղմացմանը: Դրա մասին վկայում են հորթերի կենդանի զանգվածի կորստի կրճատակի կրճատումը, մակերիկամների կեղևի ռեակցիայի նվազումը և էքստրեմալ վիճակից դուրս գալու էներգետիկ ծախսերի տնտեսումը: Նյութի ազդեցությունը նմանվում է անասնապահության պրակտիկայում կիրառվող սեդատիվ պրեպարատների շարքին պատկանող դանիդինի ազդեցությանը: ՍԷԱ-ի ազդեցության մեխանիզմում առաջնային նշանակություն ունի ուղեղի ՉԱԸՅԵՐԳԻԼ մեխանիզմների ակտիվացումը:

The possibility of protection of the transport stress of the calves by the GABAergic substance O-sulfoethanolamine (SEA) has been studied. The transportation of calves leads to the loss of body weight. It was demonstrated that addition to the blood of calves 1-3 hours before the transportation causes decrease of the stress reaction. In particular the loss of the body weight is decrease twice., the reaction of adrenals is reduced and the optimization of the energy use during stress occurs. The character of the SEA action resembles the effect of daridin, the substance used in the practice of the live-stock farming. The mechanism of the SEA action is probably the activation of the GABAergic system of the brain.

На основании изучения закономерностей функционирования ГАМКергических механизмов мозга в норме и при различных нервно-психических расстройствах разработаны определенные подходы для их регуляции и корреляции путем вмешательства в процессы биосинтеза и утилизации ГАМК, ее высвобождения и захвата, гармонизации с другими нейромедиаторными механизмами. Особую роль в применении ГАМКергических препаратов сыграло изучение процессов рецепции ГАМК, архитектоники рецепторов и их физико-химических свойств, биохимических и фармакологических характеристик, приведшее к синтезу ряда агонистов и антагонистов ГАМК-рецепторов.

Поскольку ГАМКергические механизмы запускаются и при реализации

стрессорных ответов, генерация ГАМК в мозгу рассматривается как средство смягчения нежелательных последствий стресса, связанных с расстройством функций, приводящим к возникновению заболеваний.

В качестве источника ГАМК используют ее аналоги, преодолевающие ГЕБ и оказывающие выраженное тормозящее действие на нейронную активность. К их числу относятся давно и успешно применяемые лекарственные средства (фенибут, баклофен), являющиеся агонистами ГАМК-рецепторов. Последние, наряду с нейролептиками и транквилизаторами, используются в ветеринарии и животноводческой практике для протекции стрессов при транспортировке и комплексном содержании сельскохозяйственных животных [1-3].

Транспортировка, являющаяся мощным стресс-фактором, в особенности для молодняка, вызывает дополнительные затраты энергии, приводит к перестройке гомеостаза, уменьшению живой массы, ослаблению резистентности, нарушениям адаптационных механизмов [4-6].

В наших исследованиях в качестве ГАМКергического агента мы использовали СЭА, являющийся ингибитором ГАМКтрансаминазы [7] и агонистом ГАМК-рецепторов [8]. В опытах с иммобилизацией крыс [9] и имитацией у них транспортного стресса [10] было показано противострессорное действие СЭА, проявляющееся в уменьшении выброса кортикостерона в кровь и более экономном использовании энергетических ресурсов.

В настоящей работе приводятся результаты апробации СЭА в качестве потенциального протектора транспортного стресса телят, сопровождающегося значительными нейрогормональными сдвигами.

Материал и методика. Лабораторные эксперименты проведены на крысах-самцах массой 180-220 г. Животные содержались на соответствующих нормированных рационах. Транспортировку имитировали качанием животных в течение 2 ч на Шуттель аппарате при частоте качания 110-120 в мин. СЭА синтезировали в Институте тонкой органической химии АН РА [11]. Условия использования препарата приводятся в соответствующих таблицах. Эксперименты по транспортировке телят проводили в хозяйствах Севанского, Араратского и Ноемберянского районов РА. Пунктом доставки служил Зораванский промышленный комплекс Наирыйского района. Транспортировку осуществляли в специальных автофургонах или на грузовиках, приспособленных для перевозки животных. Расстояние транспортировки от 72 до 262 км, время - от 3 до 7 ч. Телят взвешивали в хозяйствах-поставщиках непосредственно перед погрузкой и по прибытии на комплекс. За 1-3 ч до перевозки телятам давали с кормом СЭА из расчета 1 г/кг массы в смеси с комбикормом.

В органах и крови крыс и в крови телят до и после перевозки определяли: ГАМК [12], кортикостероиды [13], глюкозу [14], пируват [15], активность трансаминаз [16] и ЛДГ [17]. Результаты опытов подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Прежде чем использовать СЭА для апробации в качестве протектора стресса у телят при их транспортировке, в опытах на крысах были выявлены оптимальные дозы препарата, повышающие уровень ГАМК в мозгу при внутривенном введении, и сроки введения.

Данные табл. 1 показывают, что эффективными дозами являются 1,0-1,5 г/кг массы при 8-часовой и более экспозиции после введения СЭА, что и было учтено в последующих экспериментах. Следует отметить, что при

интрацестернальном введении 2,5-5,0 мг/кг препарата в мозгу наблюдается 10-кратное повышение содержания ГАМК (данные не приводятся), что согласуется с результатами, полученными другими авторами [18] и свидетельствует об ограниченной проницаемости ГЭБ для СЭА. Вместе с тем известно, что при стрессе барьер преодолевается легче [19], что подтверждается и нашими данными по повышению уровня ГАМК в мозгу при стрессе на фоне введения СЭА [9].

Таблица 1. Динамика содержания ГАМК (мкмоль/г) в мозгу крыс при внутрибрюшинном введении СЭА, n=10

Доза, г/кг	Время экспозиции, ч				
	0	1	8	24	48
0,1	1,22±0,03	1,25±0,09	-	1,35±0,04	-
0,5	-	1,36±0,09	-	1,56±0,07*	-
1,0	-	1,52±0,07*	1,99±0,04*	2,65±0,12*	2,32±0,06*
1,5	-	1,55±0,10*	2,52±0,11*	2,79±0,10*	2,84±0,08*

Примечание: звездочкой обозначены статистически значимые сдвиги по сравнению с нулевым временем экспозиции в пробе без добавок СЭА.

Имитация транспортного стресса у крыс, как и иммобилизация [9], вызывают усиление синтеза кортикостерона в надпочечниках и выброса его в кровь (табл. 2). Дача с кормом СЭА достоверно смягчает реакцию коры надпочечников на имитацию транспортного стресса, не снимая этой защитной реакции организма. Известно, что усиление синтеза кортикостерона и выброс его в кровь являются адаптивным ответом на стресс-фактор, и чем мягче коррекция этой реакции, тем легче можно добиться оптимального приспособления к аварийным ситуациям, возникающим при действии различных раздражителей.

Таблица 2. Количественные сдвиги содержания кортикостерона крови (мг/100 мл) в надпочечниках крыс при имитации транспортного стресса, n=8

	Интактный контроль	Контроль имитации	Контроль СЭА-имитации
Плазма крови	20,15 ±2,15	39,80* ±1,2	35,23** ±1,49
Надпочечники	26,58 ±0,85	47,41* ±2,29	39,41** ±2,36

Примечание: здесь и в табл. 3-6 звездочкой обозначены значимые сдвиги при имитации перевозки, двумя звездочками - эффект СЭА при имитации, p<0,05.

Определение концентрации 11-оксикортикостероидов в крови телят до и после транспортировки выявляет более чем двукратное увеличение количества их в крови независимо от расстояния (табл. 3). В этих опытах наряду с СЭА использовали применяемый в животноводческой практике препарат успокаивающего действия данидин. Действие обоих препаратов аналогично и заключается в предупреждении резкого увеличения уровня кортикостероидов в крови.

Таблица 3. Сдвиги в содержании 11-оксикортикостероидов (мкг %) в крови телят при транспортировке

Хозяйства	Контрольная группа		Опытные группы			
	до перевозки	после перевозки	данидин		СЭА	
			до	после	до	после
Лчашен	13,00±0,78	29,50±1,49	14,29±0,95	17,18±0,9	14,34±0,87	17,62±0,79
Семеновка	14,24±0,93	30,29±1,77	13,87±1,04	16,21±1,00	14,34±0,87	15,84±0,98
Арагат	13,42±0,85	25,77±1,06	14,06±1,04	16,09±0,74	13,12±0,87	15,54±0,54
Бердаван	15,96±0,48	34,27±3,33	14,64±1,38	18,74±1,60	14,83±1,64	21,09±2,32

В табл. 4 представлены данные взвешивания транспортируемых телят до и после перевозки на различные расстояния. Следует отметить, что транспортный стресс является одним из выраженных многокомпонентных стрессов и приводит в зависимости от условий к потерям от 5 до 20% массы животных. Из данных, приведенных в табл. 4, явствует, что в процентном выражении потери живой массы на голову составляют при перевозке телят на 72 км - 9,7%, на 84 км - 11,4%, на 105 км - 10,6% и на 262 км - 15,3%, т.е. колеблются в зависимости от расстояния в пределах 9,7-15,3%.

Таблица 4. Динамика живой массы транспортируемых телят, кг

Хозяйства	Контрольная группа		Опытные группы			
	до перевозки	после перевозки	данидин		СЭА	
			до перевозки	после перевозки	до перевозки	после перевозки
Лчашен (72 км)	56,93 ±1,13	52,31 ±1,12	57,43 ±1,16	54,37 ±1,19	58,62 ±1,29	54,81 ±1,28
	-5,62		-3,06		-3,81	
Семеновка (84 км)	46,10 ±1,00	40,80 ±1,00	43,20 ±0,80	40,65 ±0,80	44,00 ±1,08	41,20 ±1,07
	-5,30		-2,55		-2,80	
Арагат (105 км)	58,50 ±0,90	52,30 ±0,90	56,10 ±3,40	53,70 ±2,60	52,90 ±0,60	50,20 ±0,60
	-6,20		-2,40		-2,70	
Бердаван (262 км)	58,80 ±2,90	49,88 ±2,70	55,00 ±1,40	52,16 ±1,30	56,00 ±4,00	53,66 ±3,60
	-9,00		-2,84		-2,84	

Четкой зависимости от расстояния не отмечается, что объясняется многими другими факторами (состоянием дорог, перепадом высот, условиями и временем перевозки и др.). Оба использованных нами препарата способствовали сокращению потери живой массы телят независимо от расстояния перевозки. Данидин оказался эффективным при относительно коротких перевозках, а СЭА - при дальних. Это объясняется, по-видимому, тем, что СЭА давали с кормом за 1-3 ч до перевозки, тогда как для оптимального эффекта его на уровень ГАМК в мозгу нужен заметный лаг-период. Возможно, что ранняя дача препарата до перевозки как на короткие, так и на дальние расстояния может оказаться более эффективной.

Потери живой массы телят, получавших данидин и СЭА, составили

соответственно при перевозке на 72 км - 5,3 и 6,5%, 84 км - 5,9-6,4%, 105 км - 4,9 и 5,1%, на 262 км - 5,2 и 4,2%. Применение исследуемых препаратов позволяет снизить потери живой массы телят при транспортировке на 45-68%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что транспортировка животных приводит к нарушениям гормонального статуса, сопровождающимся потерей живой массы, обусловленной, вероятно, переключением метаболизма на усиленный катаболизм жиров и углеводов, что считается основной причиной обезвоживания тканей при транспортном стрессе. Выявилось также, что при транспортировке телят реакция надпочечников проявляется заметно сильнее, чем при имитации (табл. 2) или иммобилизации крыс [9]. Это связано, очевидно, как с большей чувствительностью телят к стрессу, так и многокомпонентностью и большей интенсивностью раздражителей при транспортировке.

Об этом свидетельствуют и результаты определения глюкозы в крови телят (табл. 5), уровень которой в результате транспортировки статистически значимо повышается независимо от расстояния. Так, увеличение концентрации глюкозы в процентах составляло при перевозке на 72 км - 60,6%, 84 км - 115%, 105 км - 20,8%, на 262 км - 59,4%. Как видно, корреляции с расстоянием не отмечается, однако во всех случаях потребность в энергии возрастает.

Таблица 5. Содержание глюкозы в крови транспортируемых телят, ммоль/л

Хозяйства	Контрольная группа		Опытные группы			
	до перевозки	после перевозки	данидин		СЭА	
			до	после	до	после
Лнашен (72 км)	3,67 ±0,05	5,89* ±0,09	3,75 ±0,05	5,01** ±0,05	3,79 ±0,05	5,38** ±0,05
Семеновка (84 км)	3,88 ±0,16	8,35* ±0,27	3,92 ±0,01	5,35* ±0,46	3,89 ±0,13	5,80** ±0,29
Арагат (105 км)	3,89 ±0,19	4,68* ±0,23	3,96 ±0,24	4,29 ±0,29	3,89 ±0,24	4,64 ±0,11
Бердаван (262 км)	4,70 ±0,06	7,50* ±0,12	4,62 0,07	5,89* ±0,16	4,80 ±0,09	6,61 ±0,16

Применение препаратов не предотвращает полностью возрастания уровня глюкозы, вызываемого транспортировкой, но заметно ослабляет ее эффект. Определение в этих опытах содержания пирувата и активности ЛДГ существенных изменений не выявило (данные не приводятся). Обнаружены достоверные сдвиги активности аспаргат- и аланинаминотрансфераз (АСТ и АЛТ). Из данных табл. 6 видно, что активация трансаминаз составляет при перевозке на 72 км - 38,9 и 65%, 105 км - 76 и 41,8%, 262 км - 55,4 и 27,2%. Оба препарата препятствуют увеличению активности АСТ и не влияют на АЛТ.

Это, по-видимому, объясняется различной ролью ферментов в процессах энергетического обмена, большим потоком энергии через глутамат, сопряженным с глутаматдегидрогеназой, осуществляющей интеграцию процессов азотистого и углеводного обмена. Кроме того, соотношения в

Таблица 6. Активность трансаминаз в сыворотке крови телят при транспортировке (ммоль пирувата/л.ч), n=8

Хозяйства	Контрольная группа		АСТ				АЛТ					
			Опытные группы				Контрольная группа		Опытные группы			
	до перевозки	после перевозки	Данидин		СЭА		до перевозки	после перевозки	Данидин		СЭА	
			до	после	до	после			до	после	до	после
Лчашен (72 км)	0,54 ±0,09	0,75 [*] ±0,05	0,55 ±0,06	0,44 [*] ±0,05	0,55 ±0,06	0,43 ^{**} ±0,04	0,96 ±0,09	1,57 [*] ±0,10	1,01 ±0,11	1,51 ^{**} ±0,15	1,02 ±0,05	1,69 ±0,09
Семеновка (84 км)	0,53 ±0,05	0,73 [*] ±0,06	0,53 ±0,04	0,42 ^{**} ±0,05	0,60 ±0,05	0,45 ^{**} ±0,04	1,03 ±0,09	1,70 [*] ±0,11	1,10 ±0,11	1,81 ^{**} ±0,09	0,94 ±0,08	1,44 ±0,13
Арагат (105 км)	0,50 ±0,04	0,88 [*] ±0,05	0,55 ±0,07	0,52 ^{**} ±0,06	0,56 ±0,06	0,97 ^{**} 0,04	1,10 ±0,14	1,56 [*] ±0,13	1,03 ±0,10	1,42 ±0,15	1,16 ±0,16	1,48 ±0,15
Бердаван (262 км)	0,58 ±0,05	0,89 [*] ±0,05	0,60 ±0,04	0,52 ^{**} ±0,04	0,57 ±0,06	0,53 ^{**} 0,04	1,14 ±0,15	1,45 [*] ±0,15	1,16 ±0,16	1,46 ±0,16	1,18 ±0,18	1,28 ±0,28

активностях этих ферментов и влияние на них различных факторов могут меняться во времени.

К сожалению, в этом плане нами исследования не проводились, но имеются данные, свидетельствующие о неодинаковой постстрессовой динамике активностей трансаминаз и других показателей, детерминированной генетическими механизмами адаптации [20].

Полученные результаты позволяют предположить, что ингибитор ГАМК-трансаминазы и агонист ГАМК-рецепторов СЭА путем повышения уровня ГАМК в мозгу способствует смягчению ответа гормонально-медиаторного звена стресса, оптимизации энергетических затрат на выход из него и сокращению потерь массы сельскохозяйственных животных при транспортировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаскин И.М. Лаб. дело, 8, 197-200, 1976.
2. Бузлама В.С., Мещеряков Н.П., Тауритис А.К. и др. Ветеринария, 6, 46-49, 1988.
3. Горбунов А.С., Куликова С.Н. В кн.: Методы и средства диагностики, профилактики и лечения болезней животных, 20-24, Ульяновск, 1988.
4. Кашин А.С. Ветеринария, 4, 61-63.
5. Крымян Ю.А., Гюльбаязян Т.А., Камалян Р.Г. В кн.: Нейрохимия, 11, 1, 65-71, 1992.
6. Крымян Ю.А., Гюльбаязян Т.А., Камалян Р.Г. В кн.: Применение биологически активных веществ в животноводстве, Труды ЕрЗВИ, 63, 50-56, Ереван, 1990.
7. Лукомская Н.С., Городецкий В.К. Биохимия, 28, 3, 477-482, 1981.
8. Назаретян А.Х., Карапетян Л.П., Торосян Г.О. и др. В кн.: Потребители-производители органических реактивов. Ярмарка идей 39, Ереван, 1989.
9. Радченко В.П., Голекович Е.К., Матвеев В.А. и др. Докл. ВАСХНИЛ, 25-27, 1983.
10. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях, М., Наука, 1990.
11. Ширинян Э.А. Канд. дисс., М., 1970.
12. Ширинян Э.А. Лаб. дело, 2, 767-768, 1982.
13. Fletcher A., Fowler L.J. J. Pharmacol., 68, 130-131, 1980.
14. Fowler L.J., John R.A. Biochem. J., 130, 2, 569-573, 1972.
15. Hanichen T., Heinritzi K., Bollwahn W. et al. Practis, 16, 2, 147-151, 1988.
16. Loscher W. J. Neurochem., 34, 5, 1603-1608, 1980.
17. Reitman S., Frankel S. Amer. J. Clin. Path., 28, 56-58, 1957.
18. Roberts E., Hartman P., Frankel S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 90, 210-213, 1955.
19. Wendt M., Bichhardt K. Tlerarztl. Practis, 3, 77-83, 1988.
20. Wroblewsky F., La Due J.S. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 90, 210-213, 1955.

Поступила 01.VII.1997