

<원 저>

비육우, 젖소 및 비육돈에서 이식형 소마토트로핀 지속성 제형의 유효성 시험 연구

김 남 중*

해천대학 애완동물과
(게재승인: 2011년 3월 14일)

Efficacy test of sustained-release somatotropin by implantation in steer, cow and barrow

Nam Joong Kim*

Companion animal science, Hyecheon University, Daejeon 302-715, Korea
(Accepted: March 14, 2011)

Abstract : Sixteen steers were used to investigate the efficacy of the sustained-release implant of bovine somatotropin (bST) in improving growth and feed:gain ratio during 12 weeks. Administration of the 400 mg bST implant resulted in a 16.1% increase in growth rate, and this increase was significant ($p < .05$). The use of the sustained-release implant did not alter ($p > .05$) feed intake and feed:gain ratio. Thirty-four cows were used to investigate the efficacy of the sustained-release implant of bST in milk production during 4 weeks. Administration of the 200 mg bST implant resulted in an 8.7% increase in milk production, and this increase was significant ($p < .05$). Twenty-four barrows were used to investigate the efficacy of the sustained-release implant of porcine somatotropin (pST) in improving growth, feed:gain ratio and backfat thickness during 6 weeks. Administration of the 120 mg pST implant resulted in a 11.4% increase in feed:gain ratio and a 60% decrease in backfat thickness, and these results were significant ($p < .05$). But the use of the sustained-release implant did not alter ($p > .05$) growth rate and feed intake.

Keywords : feed:gain ratio, growth rate, implant, milk production, somatotropin, sustained-release

서 론

생명 과학 기술의 발전으로 체내 분비 물질들을 인위적으로 대량 생산할 수 있게 되어 임상적으로 사용할 수 있는 많은 물질들이 개발되었다. 이런 물질들의 대표적인 예로는 사람에게 사용되는 왜소증 치료제로 인 성장 호르몬(human growth hormone), 백혈구의 증식을 촉진시키는 granulocyte macrophage-colony stimulate factor(GM-CSF) 및 granulocyte-colony stimulate factor(G-CSF), 항암제인 γ -interferon 및 α -interferon, 안과 수술 보조제 및 관절 윤활액으로 사용되는 hyaluronic acid, 그리고 hepatitis type B vaccine 등을 들 수 있다 [7, 15, 18-20]. 역시 수의 축산 분야에서도 젖소 및 면양의 산유량 증

가, 비육우의 증체 및 사료 효율 개선에 사용되는 bovine somatotropin(bST), 돼지의 증체 및 사료 효율 개선에 이용되는 porcine somatotropin(pST) 등이 대표적인 물질이다 [4, 5, 8, 14, 32]. 이런 somatotropin은 크게 두 가지 기전으로 체내에서 작용하는데, 첫 번째 작용 기전으로는 뇌하수체에서 분비된 somatotropin이 간으로 이동하여 IGF-1(insulin-like growth factor-1)으로 변화되어 여러 세포 및 기관들에 작용한다. IGF-1은 지방 세포에 작용하여 지방 형성을 억제시키며, 근육에는 단백질 합성을 촉진시키는 작용을 가지고 있다. 또한 유선을 자극하여 유즙 생산을 증가시키고, chondrocyte에 작용하여 연골 생성을 촉진 함과 동시에 골의 성장을 촉진시킨다 [13, 21, 31]. Somatotropin의 또 다른 작용 기전으로는 혈중

*Corresponding author
Tel: +82-42-580-6216, Fax: +82-42-580-6320
E-mail: njkim@hu.ac.kr

의 somatotropin이 직접 세포나 대사 기전에 작용하여 지방 세포를 분해시키고, 탄수화물 대사에 관여하여 glucose의 합성을 촉진하므로 효율적인 에너지 공급원의 매개체로 작용한다 [25, 28]. 이와 같은 somatotropin의 여러 가지 작용 기전을 이용하여 젖소의 산유량 증가, 비육우와 비육돈의 증체 및 사료 효율을 개선시키려는 연구들이 진행되었으며, 아울러 somatotropin을 동물에게 쉽고 편하게 적용하려는 연구들도 진행되었다 [16, 33, 35]. 본 연구에서는 생체 분해성 고분자(biodegradable polymer)를 사용하여 약물 방출 제어 막을 형성시켜 somatotropin의 체내 방출을 서서히 방출되도록 제조된 이식형 somatotropin 지속성 제형을 사용하여, 젖소의 산유량 증가, 비육우와 비육돈의 증체 및 사료 효율 개선 효과를 구명할 목적으로 수행되었다.

재료 및 방법

이식형 somatotropin 지속성 제형

bST 용액(LG 생명과학, 한국)과 pST 용액(LG 생명과학, 한국)을 각각 동결건조기 유리병에 넣고 드라이 아이스와 아세톤을 사용하여 급속 냉동시켰다. 동결된 용액을 동결건조기(DuraTop- μ P; FTS system, USA)의 bulk 건조용 고정틀에 고정시켜 트랩 온도 -70°C , 100 mT 이하 진공치를 유지하여 동결 건조하여 분말 형태로 제조하였다. 분말 형태로 제조된 bST와 pST는 polyethylene glycol 8000(PEG)과 각각 4 : 1 비율로 혼합하였다. 이렇게 혼합된 bST-PEG 분말과 pST-PEG 분말 5 g을 50 mL의 conical tube에 각각 넣고, 두 분말을 균일하게 혼합시키고 물성을 치밀하게 할 목적으로 직경 3 mm의 stainless steel ball을 사용하여 vortex mixer에서 혼합과 분쇄 과정을 수행하였다. 제조된 혼합물들은 25 mg을 각각 정량하여 타정기(EK-0; Erweka, Germany)를 이용하여 직경이 3 mm, 길이가 3.5 mm인 펠렛을 직타법으로 제조하였다. 이렇게 제조된 펠렛은 poly L-lactide(Inherent viscosity 0.99 dL/g in CHCl_3)와 pluronic F-68로 코팅 용액을 제조하여 Hi-coater(HCT-30; Freund, Germany)를 사용하여 코팅하였다.

비육우의 증체 및 사료 효율에 미치는 효과

체중이 300~550 kg 사이의 홀스타인 비육우 총 16두를 사용하여 체중을 고려하여 대조군과 투여군으로 각각 8두씩 분류하였다. 이식형 bST 지속성 제형을 두당 500 mg(bST 함량 400 mg)씩 3주 간격으로 implant gun(Revarol gun, Australia)을 사용하여 견갑부 피하에 4회에 걸쳐 투여하였다. 나머지 8두는 bST가 들어 있지 않은 PEG placebo를 같은 방법으로 투여하였다. 투여 개

시부터 종료 시까지 3주 간격으로 체중을 측정하였으며, 사료 공급량에서 사료 잔량을 빼주는 방법으로 사료 섭취량을 역시 3주 간격으로 측정하였다. 측정된 체중과 사료 섭취량으로 일일 증체량과 일일 사료 섭취량을 구하였으며, 증체 된 체중 kg당 요구되는 사료 효율을 구하였다.

젖소의 산유량 증가에 미치는 효과

분만 후 80일에서 150일 사이에 있는 홀스타인 젖소로 선정하였다. 각 개체는 시험 전에 건강 진단을 실시하여 임상적으로 건강한 젖소 만을 선정하였다. 시험 시작 4주 전부터 각 개체의 산차, 비유 일수, 산유량을 조사하고 각 군에 산차와 비유 일수가 비슷한 수준이 되도록 소들을 배치하여 대조군과 투여군 각각 17마리로 편성하였다. 투여군은 2주 간격으로 이식형 bST 지속성 제형 250 mg(bST 함량 200 mg)을 implant gun(Revarol gun, Australia)을 사용하여 견갑부 피하에 2회 투여하였다. 산유량에 따라 농후 사료의 급여량을 조절하였고, 조 사료는 자유 급식 시켰으며, 기타의 사양 관리는 시험 목적의 관행에 따라 실시하였다. 산유량은 시험 2주 전부터 기록하여 대조하고, 투여 후 아침과 저녁으로 착유하여 그 합한 양을 1일 산유량으로 계산하여 매일 측정하였다. 이렇게 얻어진 성적들은 각 군간에 투여 전 전체 기간의 산유량 평균과 투여 후 전체 기간의 산유량 평균을 구하여, 투여 전 기간에 대비하여 투여 후 산유량 %을 구하였다. 구해진 두 군간의 산유량 %의 차이를 이식형 bST 지속성 제형의 산유량 증가 효과로 산출하였다.

비육돈의 증체 및 사료 효율에 미치는 효과

체중이 70 kg 내외인 교잡종 거세돈 24마리를 사용하였다. 12마리의 돼지에는 14일 간격으로 마리 당 150 mg(pST 함량 120 mg)을 순간적으로 투여가 가능하도록 제작된 implant device를 사용하여 3회 목 뒤 근육 부위에 투여하였다. 나머지 12마리는 pST가 들어 있지 않은 PEG placebo를 같은 방법으로 투여하였다. 돼지는 각 3.0×3.0 m 크기의 돈방에 4마리씩 사육하였고, 2주 간격으로 각 돼지의 체중을 측정하였으며, 각 돈방에 급여된 사료 급여량도 2주 간격으로 계산하였다. 급여된 사료는 crude protein 18.0%, lysine 1.03%의 육성돈 사료(도드람 사료, 한국)를 무제한으로 급여하였다. 측정된 체중과 사료 섭취량으로 일일 증체량과 일일 사료 섭취량을 구하였으며, 증체 된 체중 kg당 요구되는 사료 효율도 구하였다. 또한 돼지의 등지방 두께를 측정하기 위해 체중 측정 시 등지방 측정기(Piglog 105; SFK Technology, Denmark)를 이용하여 제 11늑골과 제 12늑

Table 1. Effects of implantable sustained release formula of bovine somatotropin (ISRF-bST) administration on the growth performance in steers during 12 weeks (mean \pm SD)

	Daily gain (kg)	Feed intake (kg/day)	Feed/gain
Placebo	1.49 \pm 0.21	12.15 \pm 0.07	8.15 \pm 1.23
ISRF-bST	1.73 \pm 0.26*	11.65 \pm 0.35	6.73 \pm 0.76

*The ISRF-bST group was significantly different from the placebo group about daily gain ($p < 0.05$).

골 사이의 척추 위쪽 부분의 등지방을 측정하였다. 6주간 실험이 진행된 후, 각 돼지들에게 tattoo를 실시하여 번호를 부여하여 도축하였다. 도축된 돼지들은 실험의 진행을 모르는 등급사들에 의해 육질 등급이 매겨졌다. 육질 등급은 우수가 4점, 양호가 3점, 보통이 2점, 불량 이 1점으로 수치화하여 결과에 나타내었다.

통계학적 분석

결과의 통계적 처리는 sigma plot을 이용하여 student's t-test를 실시하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

비육우의 증체 및 사료 효율에 미치는 효과

Table 1은 3주 간격으로 12주 동안 비육우에서 투여군과 대조군의 일당 증체량 및 사료 섭취량을 조사하여 사료 효율을 나타낸 것이다. 투여군의 일당 증체량(평균 \pm 표준편차)은 1.73 \pm 0.26 kg으로서 대조군의 일당 증체량 1.49 \pm 0.21 kg에 비하여 16.1%의 증가율을 나타내었으며, 두 군간에 유의차가 인정되었다. 사료 섭취량(평균 \pm 표준편차)은 투여군은 11.65 \pm 0.35 kg을 섭취한 반면, 대조군에서는 12.15 \pm 0.07 kg을 섭취하여 투여군이 대조군에 비하여 사료를 4.1% 적게 소비하였으나, 두 군간에 유의차는 인정되지 않았다. 위의 두 가지 데이터를 기초로 두 군의 사료 효율(평균 \pm 표준편차)을 계산하면 투여군은 6.73 \pm 0.76인데 반해 대조군은 8.15 \pm 1.23으로 17.4%의 사료 효율 개선 효과를 나타내었지만, 두 군간에 유의차는 인정되지 않았다.

젖소의 산유량 증가 효과

Fig. 1은 투여군과 대조군의 산유량을 나타낸 그래프이다. 산유량은 이식형 somatotropin 지속성 제형을 투여한 다음 날부터 서서히 증가하여 6-7일째에 최고를 나타낸 후, 투여 후 14일째에 투여 전 산유량으로 떨어졌다. 투여 전 2주 동안 대조군의 일일 평균 산유량(평균 \pm 표준편차)은 21.2 \pm 0.86 kg를 나타냈으며, 투여군은 21.7 \pm 0.87 kg을 나타내었다. 투여 후 4주 동안의 일일

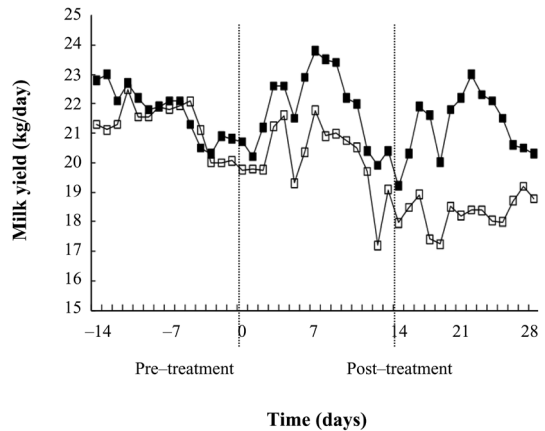


Fig. 1. Milk yield in cows receiving implantable sustained release formula of bovine somatotropin (■) or no treatment (□) during 28 days (200 mg/2 weeks/cow).

평균 산유량은 대조군 19.3 \pm 1.22 kg, 투여군 21.6 \pm 1.34 kg을 나타내었다. 이런 결과는 대조군의 경우 투여 전 기간 대비 투여 후 산유량을 %로 나타내면 90.8%였으며, 투여군은 99.5%를 나타내었다. 그러므로 투여군의 순수 산유량 증가 %는 대조군에 비하여 8.7%의 증가 효과를 나타내었으며, 두 군간에 유의차가 인정되었다.

비육돈의 증체 및 사료 효율에 미치는 효과

비육돈에서 투여군과 대조군의 일당 증체량과 사료 섭취량을 조사하고 사료 효율을 Table 2에 나타내었다. 또한 지방 억제 능력을 측정하기 위해 등지방 두께의 결과와 도축 후 육질 개선 효과를 판단하고자 육질 등급을 수치화하여 나타내었다. 투여군의 일당 증체량(평균 \pm 표준편차)은 0.76 \pm 0.17 kg으로 대조군의 0.73 \pm 0.18 kg에 비하여 4.1%의 증가율을 나타내었으나, 두 군간에 유의차가 인정되지 않았다. 사료 일일 섭취량(평균 \pm 표준편차)은 투여군은 2.24 \pm 0.11 kg을 나타내었고, 대조군은 2.43 \pm 0.17 kg을 나타내어 투여군이 대조군에 비하여 사료를 7.8% 적게 소비하였으나, 두 군간에 유의차는 인정되지 않았다. 그러나 사료 효율(평균 \pm 표준편차)을 계산하면 투여군은 2.95 \pm 0.33이고, 대조군은

Table 2. Effects of implantable sustained release formula of porcine somatotropin (ISRF-pST) administration on the growth performance in pigs during 6 weeks (mean \pm SD)

	Daily gain (kg)	Feed intake (kg/day)	Feed/gain	Increased backfat thickness (mm)	Grade
Placebo	0.73 \pm 0.18	2.43 \pm 0.17	3.33 \pm 0.18	2.7 \pm 1.83	3.00 \pm 1.15
ISRF-pST	0.76 \pm 0.17	2.24 \pm 0.11	2.95 \pm 0.33*	1.0 \pm 2.29*	3.33 \pm 0.71

*The ISRF-pST group was significantly different from the placebo group about feed efficiency and increased backfat thickness ($p < 0.05$).

3.33 \pm 0.18으로 투여군이 대조군과 비교할 때 11.4%의 사료 효율 개선 효과를 나타내었으며, 두 군간에 유의차가 인정되었다. 또한 6주 동안 증가된 투여군의 등지방 두께는 1.0 mm로서 대조군의 2.7 mm에 비하여 63%가 감소되었으며, 두 군간에 유의차가 인정되었다. 도축 후 판정된 육질 등급에서는 투여군이 3.33점, 대조군이 3.00점으로 유의차는 인정되지 않았다.

고 찰

생명 과학 기술로 제조된 많은 약물들이 대량 생산되었으며 이러한 약물들은 손쉽게 임상에 사용할 수 있게 되었다. 사람에게는 20여 년 전부터 몇몇 가지의 약물이 상업화 되어 사용되고 있으며, 그 약물의 사용 목적에 그치지 않고 적응증을 확대하는 연구들이 활발히 수행되었다 [9, 24]. 그러나 수의학에서는 약물의 생산 비용 등 경제성을 이유로 비교적 늦게 상업화 되었고, 그 대표적인 약물이 somatotropin으로 현재 젖소의 산유량 증가 목적에 사용되고 있다 [27, 34]. 수의 축산 분야에서 somatotropin의 적응증을 확대하고자 대상 동물을 다양화하여 시험하고 있으며, 비육우 및 비육돈에 투여하여 증체 및 사료 효율 개선 효과를 구명하려는 문헌들이 발표되었다 [23, 31]. 또한 면양에서도 somatotropin을 투여하여 육질 및 성장 촉진 효과를 연구한 문헌도 보고되었으며 [29], 육계의 성장 촉진 효과 [11]와 어류의 육질 및 성장 촉진 효과 [30]를 구명하려는 연구들도 진행되었다. 이런 연구들은 somatotropin을 매일 투여하는 번거로움 때문에 동물에게 사용하기에는 제약이 많은 것으로 판단된다 [26]. 이런 어려움을 해결하기 위해 주사 타입의 somatotropin 지속성 제형들이 개발되어 젖소의 산유량을 증가하는 목적으로 사용되고 있다. 그러나 주사 타입의 somatotropin 지속성 제형들 대부분은 식물성 오일과 겔화제 등을 이용하여 제조되었다. 이런 유성 주사제들은 체내에서 초기 방출(burst effect)이 과다하고 지속 효과가 그리 길지 못하다 [10, 22]. 다른 일부 연구에서는 이식형 somatotropin 지속성 제형도 보고

되었는데 아직까지 임상에 적용되지는 못했다. 그 이유는 삼투압을 이용한 체내 삽입 기구(osmotic pump)에 somatotropin을 주입하여 동물에게 수술적 방법으로 이식하여 지속 효과를 보고하였기 때문이다 [3]. 그러므로 본 연구에서는 생체에서 분해되는 물질들만을 사용하여 이식형 somatotropin 지속성 제형을 제조하므로 동물에게 임상 실험을 실시할 수 있었다. 본 실험에 사용된 이식형 somatotropin 지속성 제형은 *in vitro* 실험 및 뇌하수체 제거 랫드를 이용한 *in vivo* 실험을 수행하여 지속 효과가 확인되었으며 [1], 비육우에도 blood profile test를 실시하여 여러 가지 혈중 지표들을 통해 지속 효과가 확인되었다 [2]. 그러므로 이 논문들 [1, 2]을 근거로 젖소, 비육우, 비육돈에 투여하여 유효성 시험을 실시한 것으로, 적용된 동물마다 사용된 임상 적용 용량은 젖소는 문헌에 의하면 1일 용량으로 10.3~30.9 mg으로 실험되어 산유량의 증진 효과가 발표되어 있다 [17]. 본 실험에서는 14일간의 용량을 투여하므로 발표된 용량을 근거로 계산하면 144~433 mg으로 본 실험에서는 이 용량 범위의 200 mg을 투여하여 실험하였다. 비육우는 문헌에 의하면 체중 kg당 1일 6.7~200 μ g 용량으로 실험되어 증체 및 사료 효율 개선 효과가 발표되어 있다 [12]. 본 실험에서는 21일간의 용량을 투여하므로 발표된 용량을 근거로 계산하면 63~1890 mg이지만, 이 문헌에서 효과가 비교적 우수한 용량은 284~567 mg으로서, 본 실험에서는 이 용량 중 효과가 우수한 용량 범위의 400 mg을 투여하여 실험하였다. 비육돈은 문헌에 의하면 체중 kg당 1일 30~200 μ g 용량으로 실험되어 증체 및 사료 효율 개선 효과가 발표되어 있다 [6]. 본 실험에서는 14일간의 용량을 투여하므로 발표된 용량을 근거로 계산하면 29~210 mg이지만, 이 문헌에서 효과가 비교적 우수한 용량은 63~126 mg으로서, 본 실험에서는 이 용량 중 효과가 우수한 용량 범위의 120 mg을 투여하여 실험하였다. 본 연구의 결과들은 적용 동물에 따라 임상적 효과는 다소 차이가 있지만 긍정적인 효과를 나타내었다. 앞으로의 다양한 임상 실험을 통해 효과가 더욱 철저히 검증되어야 할 것으로 판단되며, 투여에 따른 부

작용이나 편리성과 같은 면도 고려되어야 할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구에서는 생체 분해성 고분자를 이용한 이식형 somatotropin 지속성 제형은 비육우를 이용한 12주 동안의 유효성 시험에서는 투여군이 대조군에 대비하여 16.1%의 일일 증체량이 증가하였다. 또한, 젖소를 이용한 4주 동안의 유효성 시험에서는 투여군이 대조군에 대비하여 8.7%의 산유량이 증가하였다. 비육돈을 이용한 6주 동안의 유효성 시험에서는 투여군이 대조군에 대비하여 11.4%의 사료 효율 개선 효과와 63%의 등지방 두께 감소 효과가 나타났다. 이상의 결과를 종합해 볼 때, 본 실험의 이식형 somatotropin 지속성 제형은 동물에 따라 다양한 결과를 나타내었으며, 보다 면밀한 임상 연구를 수행하여 수의 임상 분야에 활용 가능하다고 판단된다.

참고문헌

1. 김남중. Somatotropin 이식 제형 개발과 지속성 방출 효과. 대한수의학회지 2008, **48**, 27-32.
2. 김남중. 비육우에서 이식형 bovine somatotropin 지속성 제형의 blood profile test. 대한수의학회지 2009, **49**, 9-15.
3. Azain MJ, Roberts TJ, Martin RJ, Kasser TR. Comparison of daily versus continuous administration of somatotropin on growth rate, feed intake, and body composition in intact female rats. J Anim Sci 1995, **73**, 1019-1029.
4. Bass JJ, Hodgkinson SC, Breier BH, Carter WD, Gluckman PD. Effects of bovine somatotrophin on insulin-like growth factor-I, insulin, growth and carcass composition of lambs. Livest Prod Sci 1992, **31**, 321-334.
5. Bauman DE. Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application. Domest Anim Endocrinol 1999, **17**, 101-116.
6. Beermann DH, Fishell VK, Roneker K, Boyd RD, Armbruster G, Souza L. Dose-response relationships between porcine somatotropin, muscle composition, muscle fiber characteristics and pork quality. J Anim Sci 1990, **68**, 2690-2697.
7. Biesma B, de Vries EG, Willemsse PH, Sluiter WJ, Postmus PE, Limburg PC, Stern AC, Vellenga E. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. Eur J Cancer 1990, **26**, 932-936.
8. Buskirk DD, Faulkner DB, Hurley WL, Kesler DJ, Ireland FA, Nash TG, Castree JC, Vicini JL. Growth, reproductive performance, mammary development, and milk production of beef heifers as influenced by prepubertal dietary energy and administration of bovine somatotropin. J Anim Sci 1996, **74**, 2649-2662.
9. Christensen H, Oxlund H, Laurberg S. Growth hormone increases the bursting strength of colonic anastomoses. An experimental study in the rat. Int J Colorectal Dis 1990, **5**, 130-134.
10. Collier RJ, Byatt JC, Denham SC, Eppard PJ, Fabellar AC, Hintz RL, McGrath MF, McLaughlin CL, Shearer JK, Veenhuizen JJ, Vicini JL. Effects of sustained release bovine somatotropin (sometribove) on animal health in commercial dairy herds. J Dairy Sci 2001, **84**, 1098-1108.
11. Cravener TL, Vasilatos-Younken R, Wellenreiter RH. Effect of subcutaneous infusion of pituitary-derived chicken growth hormone on growth performance of broiler pullets. Poult Sci 1989, **68**, 1133-1140.
12. Crooker BA, McGuire MA, Cohick WS, Harkins M, Bauman DE, Sejrson K. Effect of dose of bovine somatotropin on nutrient utilization in growing dairy heifers. J Nut 1990, **120**, 1256-1263.
13. Dahl GE, Chapin LT, Allen MS, Moseley WM, Tucker HA. Comparison of somatotropin and growth hormone-releasing factor on milk yield, serum hormones, and energy status. J Dairy Sci 1991, **74**, 3421-3428.
14. Early RJ, McBride BW, Ball RO. Growth and metabolism in somatotropin-treated steers: I. Growth, serum chemistry and carcass weights. J Anim Sci 1990, **68**, 4134-4143.
15. Enomoto M, Nishiguchi S, Fukuda K, Kuroki T, Tanaka M, Otani S, Ogami M, Monna T. Characteristics of patients with hepatitis C virus with and without GB virus C/hepatitis G virus co-infection and efficacy of interferon alfa. Hepatology 1998, **27**, 1388-1393.
16. Enright WJ, Quirke JF, Gluckman PD, Breier BH, Kennedy LG, Hart LC, Roche JF, Coert A, Allen P. Effects of long-term administration of pituitary-derived bovine growth hormone and estradiol on growth in steers. J Anim Sci 1990, **68**, 2345-2356.
17. Erdman RA, Sharma BK, Shaver RD, Cleale RM.

- Dose response to recombinant bovine somatotropin from weeks 15 to 44 postpartum in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 1990, **73**, 2907-2915.
18. **Garavelli PL**. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on neutropenia in zidovudine-treated patients with AIDS and ARC: a preliminary report. *Haematologica* 1992, **77**, 293-294.
 19. **Ghosh P**. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1994, **12**, 75-82.
 20. **Goh KT, Oon CJ, Heng BH, Lim GK**. Long-term immunogenicity and efficacy of a reduced dose of plasma-based hepatitis B vaccine in young adults. *Bull World Health Organ* 1995, **73**, 523-527.
 21. **Groenewegen PP, McBride BW, Burton JH, Elsasser TH**. Effect of bovine somatotropin on the growth rate, hormone profiles and carcass composition of Holstein bull calves. *Domest Anim Endocrinol* 1990, **7**, 43-54.
 22. **Harn NR, Jeng YN, Kostelec JG, Middaugh CR**. Spectroscopic analysis of highly concentrated suspensions of bovine somatotropin in sesame oil. *J Pharm Sci* 2005, **94**, 2487-2495.
 23. **Harrell RJ, Thomas MJ, Boyd RD, Czerwinski SM, Steele NC, Bauman DE**. Effect of porcine somatotropin administration in young pigs during the growth phase from 10 to 25 kilograms. *J Anim Sci* 1997, **75**, 3152-3160.
 24. **Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR, Broemeling L, Rutan RL**. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 1990, **212**, 424-431.
 25. **Holzer Z, Aharoni Y, Brosh A, Orlov A, Veenhuizen JJ, Kasser TR**. The effects of long-term administration of recombinant bovine somatotropin (Posilac) and Synovex on performance, plasma hormone and amino acid concentration, and muscle and subcutaneous fat fatty acid composition in Holstein-Friesian bull calves. *J Anim Sci* 1999, **77**, 1422-1430.
 26. **Jenny BF, Grimes LW, Pardue FE, Rock DW, Patterson DL**. Lactational response of Jersey cows to bovine somatotropin administered daily or in a sustained-release formulation. *J Dairy Sci* 1992, **75**, 3402-3407.
 27. **Jordan DC, Aguilar AA, Olson JD, Bailey C, Hartnell GF, Madsen KS**. Effects of recombinant methionyl bovine somatotropin (Sometribove) in high producing cows milked three times daily. *J Dairy Sci* 1991, **74**, 220-226.
 28. **Klindt J, Buonomo FC, Yen JT, Pond WG, Mersmann HJ**. Administration of porcine somatotropin by daily injection: growth and endocrine responses in genetically lean and obese barrows and gilts. *J Anim Sci* 1995, **73**, 3294-3303.
 29. **McLaughlin CL, Hedrick HB, Veenhuizen JJ, Hintz RL, Munyakazi L, Kasser TR, Baile CA**. Performance, clinical chemistry, and carcass responses of finishing lambs to formulated sometribove (Methionyl bovine somatotropin). *J Anim Sci* 1994, **72**, 2544-2551.
 30. **Moriyama S, Yamamoto H, Sugimoto S, Abe T, Hirano T, Kawauchi H**. Oral administration of recombinant salmon growth hormone to rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Aquaculture* 1993, **112**, 99-106.
 31. **Moseley WM, Paulissen JB, Goodwin MC, Alaniz GR, Claffin WH**. Recombinant bovine somatotropin improves growth performance in finishing beef steers. *J Anim Sci* 1992, **70**, 412-425.
 32. **Radcliff RP, VandeHaar MJ, Skidmore AL, Chapin LT, Radke BR, Lloyd JW, Stanisiewski EP, Tucker HA**. Effects of diet and bovine somatotropin on heifer growth and mammary development. *J Dairy Sci* 1997, **80**, 1996-2003.
 33. **Rose MT, Weekes TE, Rowlinson P**. Correlation of blood and milk components with the milk yield response to bovine somatotropin in dairy cows. *Domestic Anim Endocrinol* 2005, **28**, 296-307.
 34. **West JW, Mullinix BG, Sandifer TG**. Effects of bovine somatotropin on physiologic responses of lactating Holstein and Jersey cows during hot, humid weather. *J Dairy Sci* 1991, **74**, 840-851.
 35. **White BR, Lan YH, McKeith FK, McLaren DG, Novakofski J, Wheeler MB, Kasser TR**. Effects of porcine somatotropin on growth and carcass composition of Meishan and Yorkshire barrows. *J Anim Sci* 1993, **71**, 3226-3238.