

ИНСТРУКЦИЯ

ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ

ЭКДИСТЕРОИД СОДЕРЖАЩЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ

“ЛЕВЗЕЯ САФЛОРОВИДНАЯ”

Производитель: Научно-производственное предприятие “КХ БИО”

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Левзея сафлоровидная (рис. 1) – биологически активная, лечебно-кормовая добавка анаболического и иммуно-стимулирующего характера действия для интенсификации животноводства. Применяется в виде подкормок, водно-спиртовых экстрактов, настоев и отваров, влажных мешанок, в составе премиксов и комбикормов.

Представлен мелкоизмельченным продуктом (в виде витаминно-травяной муки) из отборных высококачественных элементов листовое части реликтового растения-адаптогена *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Pjin (синонимы: рапонтик, рапонтикум, маралий корень, большеголовник альпийский, *Leuzea*). Получен методом регулируемого природного биосинтеза, в условиях экстремальных значений условий внешней среды ($t = -10...+ 55\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Содержит комплекс редких и высокоактивных фитоэкдистероидов (рис. 2), витаминов, макро- и микроэлементов, белков, незаменимых аминокислот, ненасыщенных жирных кислот, флавоноидов, антиоксидантов и т.д. Характеризуется сверхвысокой концентрацией экдистероидов, в 10-100 тысяч раз превышающей содержание их в других видах.

Специфическими признаками для идентификации продукта являются: горьковатый вкус, солоновато-смолистый запах, паутинисто-опушенные волокнистые включения (кроющие волоски листьев), высокий уровень концентрации фитоэкдистероидов (0.2-0.4 %), состав и долевое соотношение мажорных экдистероидов (*20-гидроксиэкдизон*, *экдистерон*, *20-hydroxyecdysone* – 95-100 %, *инокостерон* – 2-3 %, *экдизон* – 0-2 %).

Регулирует работу нервной, сенсорной, гормональной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системы, обмена веществ и энергии, иммунитета и репродукции. При отклонениях и сбоях в системе гомеостаза запускает в работу механизмы саморегуляции и восстановления жизненных функций организма до оптимальных значений; регулирует выработку, утилизацию и баланс специфических продуктов метаболизма, корректирует развитие приобретенных (вторичных) иммунодефицитных и дезадаптационных состояний.

Обладает анаболическим, антиоксидантным, антистрессовым, иммуностропным, стимулирующим, тонизирующим, общеукрепляющим, противомикробным и седативным действием (рис. 3-4). Нормализует деятельность эндокринной системы организма; восстанавливает гуморальный и клеточный иммунитет; улучшает кровоснабжение и метаболизм миокарда; оказывает антитоксическое и противовоспалительное действие. Снижает чрезмерное возбуждение и напряжение, в т.ч. вызванное перегруппировкой и формированием возрастных групп, переводом в новые условия содержания.

Обеспечивает дополнительный среднесуточный прирост (до 35-40 %), улучшение оплодотворяемости (на 10-25 %) и воспроизводительной способности животных (на 20-30 %), сохранность потомства и снижение смертности молодняка (в 1.5-2.1 раза), улучшение качества получаемой продукции (на 10-15 %). Эффект применения складывается из прямого действия и последствия, которое длится после отмены препарата от 2 до 8 месяцев и влияет положительно на отложение пищевого белка, сокращение отхода молодняка, устранение яловости.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Используется в промышленном и домашнем животноводстве, ветеринарной практике, производстве пушнины, пчеловодстве, конном спорте (откормочное и молочно-мясное животноводство, крупный рогатый скот, свиноводство, овцеводство, кролиководство, птицеводство). Особо эффективен в условиях действия стрессовых и экстремальных факторов.

Предназначен для увеличения продуктивности, жизнеспособности и повышения качества продукции любых видов сельскохозяйственных животных и птиц (среднесуточного прироста, надоев молока, яйценоскости, выхода шерсти и пушнины, удлинение активного лета пчел и сбора меда); регулирования размножения. Применяют с целью усиления белоксинтезирующих процессов откормочного стада, для устранения яловости и активации воспроизводительной функции, продлевания сроков эксплуатации маточного поголовья, увеличения силы и выносливости спортивных лошадей.

В ветеринарии употребляется для профилактики и повышения общей резистентности организма в период патологических состояний различной этиологии, усиления половой активности, лечения желудочно-кишечных и респираторных заболеваний. Заменяет комплекс antimicrobных лекарственных средств: антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов, являясь при этом экологически чистым продуктом. Не оказывает негативного влияния на качество получаемой продукции, не вызывает осложнений. Противопоказаний не установлено.

АКТИВНОСТЬ

Основными действующими веществами Левзеи сафлоровидной является комплекс экидистероидов, которые регулируют метаболические процессы, не являясь при этом истинными гормонами. Физиологические эффекты экидистероидов на организм теплокровных животных весьма разнообразны. Они регулируют минеральный, углеводный, липидный и белковый обмен, стимулируют кроветворную функцию (эритропоэз), биосинтез ДНК в лимфоцитах, усиливают регенерацию и увеличивают концентрацию эритроцитов, гемоглобина и фракции гамма-глобулинов в крови.

Малые дозы Левзеи сафлоровидной являются стимулирующими, высокие – ингибирующими на пролиферативные процессы в организме (рис. 5). Эффективная биологическая активность экстрактов из предлагаемого продукта составляет $10^{-11} \dots 10^{-13}$ М, что на 3 порядка выше, чем активность препаратов-аналогов (0.5-10 мкг/кг против 5-50 мг/кг). Высокая активность обусловлена сложным комплексом основных действующих веществ – фитоэкидистероидов с продуктами основного и вторичного обмена растения.

Биостимулирующий эффект на организм проявляется в улучшении таких показателей в сыворотке крови, как общий белок и его фракции, лизоцимная, бактерицидная, нейтрофильная и антителообразующая, фагоцитарная активность клеток. Наблюдается повышение активности элементов защитной системы крови – лимфоцитов и нейтрофилов, усиление функций фагоцитоза.

Проявление анаболического эффекта напрямую не зависит от обеспеченности рациона сырым протеином. Экидистероиды участвуют в синтезе белка, взаимодействуя с ядерными рецепторами чувствительных клеток и запуская в работу процессы генной транскрипции. При этом происходит более эффективная трансформация энергии и протеина кормов на синтез мышечной ткани, с отложением больших количеств пищевого белка.

В основе фармакотерапевтического действия лежат эффекты стимуляции специфического и неспецифического иммунитета, усиления резистентности и повышения границ адаптации организма к различного рода инфекциям, физической и психической нагрузке, интоксикации; улучшения переносимости жары, холода, кислорода, недостатка солнечного света. Общетонизирующий эффект развивается постепенно и выражается в усилении стрессоустойчивости организма, активации метаболизма, эндокринной и вегетативной регуляции, сопровождаясь усилением аппетита и секреции желез желудочно-кишечного тракта, повышением тонуса полых органов.

Важным является оздоравливающий, иммунно-резистентный эффект действия на фи-

физиологические показатели маточного поголовья. Известно, что в результате хронического дефицита протеина, энергии, минеральных веществ и витаминов у стельных животных часто возникают глубокие расстройства обмена, снижается естественная сопротивляемость к факторам внешней среды. Молодняк от животных с низкой резистентностью легко заболевает незаразными болезнями, что ведет к большому отходу нарождающегося молодняка.

Попытка использования в СССР и странах соцлагеря, с начала 60-х годов прошлого столетия, в качестве идеальной кормовой добавки на государственном уровне. Применение экдистероид содержащей биологически активной добавки из Левзеи сафлоровидной позволяет реализовать более высокий репродуктивный потенциал у животных. Наступает улучшение воспроизводительных функций на основе стимулирования охоты и сокращения сервис-периода между опоросами, отелами). У особей женского пола, выращенных на рационах с включением Левзеи сафлоровидной, процессы течки и половая охота наступают раньше, протекают более выражено и продолжительно. Животные лучше оплодотворяются, отличаются большей молочностью и сохранностью потомства.

ДОЗИРОВКА

Продукт из Левзеи сафлоровидной характеризуется значительной широтой оптимальных дозировок. Доза, используемая в профилактических целях, равна 0.1-1.0 г препарата на 1 т живой массы. Доза 2 г/т в пересчете на 20-гидроксиэкдизон составляет 10^{-11} М (при содержании 0.25 % действующих веществ в сухом веществе продукта). Исходя из производственных или иных целей, а также видов животных с различной интенсивностью обмена веществ, средние дозы могут быть уменьшены или увеличены в 10-100 раз.

В ветеринарной практике, при вирусной и бактериальной инфекции, в случае болезней различной этиологии, дозы и кратность использования увеличиваются в 2-3 раза. Для животных с высоким уровнем метаболических процессов, используемых на интенсивной физической работе или в спортивных состязаниях, доза может достигать 50-100 г/т.

Высшая разовая доза препарата равна 10-20 г/кг живой массы (10^{-7} М по 20-гидроксиэкдизону). Кратковременная или разовая передозировка не приносит вреда. Диапазон кратности доз, при которых стимулирующий эффект малых доз меняется на противоположный тормозящий на пролиферацию клеток, достигает 3-х порядков. Отрицательный эффект передозировки у подопытных крыс наступает при приеме 20 % препарата от массы тела, при этом наблюдаются кратковременные расстройства органов чувств.

Употребляется перорально – в составе сухих кормов, или в виде настоя на горячей воде, а также в качестве спиртовых экстрактов и настоев (в соотношении 1:20 – масса/объем). Малые дозы Левзеи скармливаются в любое время суток, длительность непрерывного приема не ограничена – до 2-3 лет. Большие дозы используются в утреннее и дневное время. Длительность приема для достижения значимого эффекта при этом составляет 7-10 дней. Разовый курс в профилактических целях, в зависимости от величины и частоты доз, может достигать 30-60 дней, после чего рекомендуется делать перерыв на 30-90 дней. У стельных животных используются средние дозы – начиная за 10 дней до предполагаемой даты отела и в течение 30 дней после родов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

После поступления в организм (в виде инъекций или всасывания через желудочно-кишечный тракт), эдистероиды распространяются в потоке крови по внутренним органам и вызывают быстродействующие, наступающие в течение нескольких минут, а также длительные, продолжающиеся множество суток, эффекты. При внутримышечной инъекции элиминация начинается через 4-10 мин, через 2 часа радиоактивная метка эдистероидов в крови не обнаруживается. При пероральном введении процесс всасывания из кишечника в сравнении с внутривенным является более длительным.

Полупериод их распада в организме сравнительно невелик; различия в длительности связаны с дозами используемых соединений, способами их введения, интенсивностью аб-

сорбции в кровь, видами подопытных животных и т.д. Например, для овец полупериод распада *20-гидроксиэкдизона* равен 0.2 ч при внутривенном введении, 0.4 ч – при пероральном и 2.0 ч – при внутримышечном введении. У крыс полувывод был равен 0.13 ч (8 мин) при внутривенном введении. Для экидестероида *понастерона* длительность полураспада при внутривенной инъекции составляет 0.8 ч.

Экидестероиды относятся к низкотоксичным веществам. ЛД₅₀ для *20-гидроксиэкдизона* составляет 6.4 г/кг при внутривенном и 9.0 г/кг при пероральном введении. *20-гидроксиэкдизон* не разрушается под воздействием кислотно-щелочного содержимого пищеварительного тракта и не оказывает отрицательного воздействия на ассоциации микроорганизмов, обитающих в нем. Выделительный путь – через печень и желчь в кишечник (кал) и мочу. Через сутки после приема он почти полностью элиминируется из организма.

МЕХАНИЗМЫ ПРОЯВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ

Молекулярные механизмы проявления активности экидестероидов сложны. Для активации их функций необходимо прохождение ими ряда последовательных стадий в качестве лигандов для внутриклеточных или мембранных рецепторов. Роль экидестероидов как лигандов состоит в переключении между двумя состояниями транскрипционного механизма генов по принципу включено-выключено, и/или в трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через каскад вторичных мессенджеров. Также возможны прямые, без участия лигандов, белок-белковые взаимодействия экзогенных пептидов Левзеи с различными классами рецепторов. Все три механизма способны смодулировать определенный сигнал, работая обособленно или одновременно друг с другом.

Проникая через плазматическую мембрану внутрь клетки, экидестероиды образуют с соответствующими белками-рецепторами сложные комплексы, способные достигать регуляторных участков хроматина в ядре и инициировать транскрипцию чувствительных генов. В этом процессе важно, что на первом этапе для пространственной стабилизации стероидного рецептора после присоединения лиганда-экидестероида необходимы белки-помощники (шапероны), а также ионы металлов-микроэлементов; на втором – образование гетерокомплекса с рецепторами производных витамина А (*9-цис-ретиноевой кислоты*), а на заключительном – наличие мультибелковых комплексов, являющихся кофакторами транскрипции. Поэтому активация и эффективная работа экидестероидов в организме обеспечивается при поступлении извне в виде сложных комплексов с белками теплового шока (стрессовыми белками), флавоноидами, производными витаминов и микроэлементами.

При проявлении активности через систему вторичных мессенджеров экидестероиды влияют на клеточный метаболизм, не проникая внутрь клетки. Они разносятся с током крови ко всем тканям и взаимодействуют с мембранными рецепторами тех клеток, которые чувствительны к данным веществам. В лабораторных экспериментах даже одноразовое введение внутримышечно в течение суток после рождения оказывает отдаленное действие.

Экидестероиды являются причиной анаболического эффекта у позвоночных, вызывая синтез протеина в печени, почках и мускульных тканях. Между *20-гидроксиэкдизоном* и витамином Д₃ имеет место функциональное сходство, что выражается в частичном дублировании действия витамина Д₃ в организме птиц (антирахитное действие) – способствуя интенсивному росту цыплят, нормализации биохимических показателей крови, увеличению выживаемости.

Анаболический, иммуно-стимулирующий и фармако-терапевтический эффект не повышается пропорционально увеличению дозы действующих веществ. Во всех исследованиях отмечается нелинейная, как правило, параболическая зависимость графиков “концентрация-эффект”. Экидестероиды не являются элементами питания, их присутствие необходимо для активации чувствительных рецепторов и начала процессов генной транскрипции. После насыщения концентрации в зоне связывания с рецептором дальнейшее увеличение количества экидестероидов не играет существенной роли; важно обеспечить поддержание их константы во времени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к применению Левзеи сафлоровидной – *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin отсутствуют. Начиная с начала 50-х годов, испытан на лягушках, мышах, крысах, кошках, собаках, кроликах, лисицах, норках, лошадях, свиньях, овцах, коровах, курах, перепелах, человеке, пчелах, простейших и различных насекомых. Безвреден, нетоксичен, с достаточно мягким действием, не вызывает развития привыкания и пристрастия. Действующие вещества, экдистероиды, не изменяют формулу периферической крови и не оказывают негативного влияния на СОЭ (скорость оседания эритроцитов); не обладают цитотоксичным, кумулятивным и абортативным действием. Экдистероиды у млекопитающих не имеют гормонального статуса. Эстрогенные эффекты не встречаются.

Сочетается с различными видами кормов, никакие отрицательные химические взаимодействия с ветпрепаратами не описаны. Побочные явления и отрицательные последствия отсутствуют, неблагоприятных эффектов размножения не выявлено. В экспериментах на животных испытана многократная передозировка зеленой массы (листьевой части) в течение длительного времени без отрицательных последствий. При добавлении Левзеи свыше 20% к рациону у крыс наблюдалось уменьшение массы тела. Крысы могут жить и на рационе, состоящего из 50 % Левзеи, но при этом наблюдаются неблагоприятные изменения морфологии внутренних органов - кишечника, толстой кишки, печени, почек и селезенки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

При соблюдении необходимых условий хранения исходный продукт в течение нескольких лет сохраняет свои потребительские качества и удовлетворяет нормативным требованиям по содержанию действующих веществ. Продукт и препараты на его основе (настои, настойки, экстракты) необходимо хранить в сухом и холодном месте, при температуре окружающей среды 0...5° С. Измельчение до тонкодисперсного состояния рекомендуется производить непосредственно перед употреблением. Действующие вещества обладают температурной (до 100 °С) и щелочно-кислотной устойчивостью (рН=2-12) в растворах при выдерживании в течение суток (91-97 % сохранности)

Для временного или длительного хранения продукт в виде порошка должен быть помещен в полиэтиленовый пакет или многослойный бумажный мешок. Защищать от прямого попадания влаги и солнечных лучей. Не допускать попадания инородной органической и минеральной примеси. При обнаружении капелек гигроскопической влаги на внутренней стороне пакета продукт тщательно высушить. При появлении признаков плесени (не путать их с беловойлочными кроющими волосками на листьях !) продукт следует уничтожить.

Меры предосторожности – тонкоизмельченный порошок пылит, для защиты дыхательных путей используются марлевые повязки и респираторы промышленного производства.

ХИМСОСТАВ

Комплекс биологически активных веществ содержит 52 фитоэкдистероида, 18 витаминов и витаминоподобных веществ; протеин и низкомолекулярные стрессовые белки; повышенные количества водорастворимых макроэлементов К, N, Na, P; набор жизненно важных микроэлементов в оптимальных концентрациях. Содержание обменной энергии составляет 11,5-12,2 Мдж/кг. Питательная ценность равна 1,2-1,3 к.ед.

Фитоэкдистероиды. Суммарное содержание фитоэкдистероидов достигает 0.44 %. Присутствуют такие высокоактивные экдистероиды, как: rapisterone D, dachryhainansterone, 24(28)-dehydro-makisterone A, 22-benzoate-ecdysterone, 5-deoxy-kaladasterone, ecdysterone (20-hydroxyecdysone), polypodine B, ajugasterone C, makisterone A и C, integristerone A и B, leuzeasterone, carthamosterone, coronatasterone. Другие экдистероиды: ecdysone, makisterone A, inokosterone, lesterone; rapisterone A,B,C,D; carthamosterone A и B; viticosterone E; (z)-24(28)-dehydroamarasterone B; isovitexirone, taxisterone, pterosterone и т.д.

Белки и аминокислоты. Содержание белков – до 27 %. Незаменимых аминокислот – до 14-16 % (лизин – 16.5 мг/г; треонин – 10.8 мг/г; лейцин – 19.3 мг/г; изолейцин – 9.5 мг/г;

фенилаланин – 11.5 мг/г; гистидин – 4.5 мг/г; тирозин – 12.5 мг/г; валин – 13.9 мг/г; аргинин – 11.0 мг/г). В составе заменимых аминокислот наблюдается повышенное содержание пролина – 29.2 мг/г; аспарагиновой – 34.6 мг/г и глутаминовой кислоты – 25.5 мг/г.

Витамины. Идентифицировано 18 витаминов и витаминоподобных веществ (мг/%), в т.ч.: каротиноиды (витамин А) – 310-650; аскорбиновая кислота (витамин С) – 41.5-62.0; хлорофилл – 86.0; флавоноиды (витамин Р) – 400.0; фолиевая кислота (витамин В₉) – 34.0; рибофлавин (витамин В₂) – 0.46; токоферол (витамин Е) – 3.6-6.2; филлохиноны (витамин К₁) – 0.32-2.66; тиамин (витамин В₁) – 0.88; биотин (витамин Н) – 0.006; мезо-инозит – 145.3; пантотеновая кислота (витамин В₃) – 0.56; ниацин (витамин РР) – 11.52; пиридоксин (витамин В₆) – 0.28.

Макроэлементы. Характеризуется повышенным содержанием водорастворимых ионов калия, азота, натрия, фосфора. Содержание элементов: К – 3.1-4.7 %; N – 2.8-3.8 %; P – 0.3-0.5 %; Mg – 0.15-0.39 %; Ca – 1.5-2.9 %; S – 0.11-0.15 %; Si – 0.10-0.14 %; Cl – 0.18-0.60 %; Na – 0.07-0.12 %; Fe – 0.03-0.05 %; Al – 0.003-0.004 %.

Микроэлементы. Кроме основных структурных макроэлементов (Ca, P, Si, K, Na, Cl, S), выявлено присутствие 47 микроэлементов, в том числе 15 жизненно важных (I, Cu, Zn, Fe, Co, Cr, Mo, Ni, V, Se, Mn, As, F, Si, Li) и 4 условно эссенциальных (Rb, Cd, Pb, Sn). Отличительная особенность – присутствие стимулирующих и выживаемость человека элементов (Li, Ti, Ga, Ge, Rb, Zr, As, Ba, Au, Hg) или элементов, дефицит которых ведет к заболеваниям (Fe, Cu, Zn, Mn, Cr, Se, Mo, I, Co, F, Si).

Токсичные вещества. Не содержит алкалоидов, тритерпеновых сапонинов, наркотических или ядовитых веществ. Содержание тяжелых металлов (Hg, Cd, As, Ni, Pb, Cu, Zn) не превышает фоновый уровень. Хлор- и фосфорорганические соединения (пестициды и гербициды) отсутствуют. Содержание радионуклидов ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs ниже нормативного уровня в 1.5 и 100 раз. Уровень нитратов и нитритов в пределах нормы.

Другие ингредиенты. Липиды (около 5 %), сахара-углеводы (8-10 %), полисахариды, инулин, клетчатка сырая (12-15 %), органические и фенольные кислоты, флавоноиды, флавонолы, таннины, хиноны, антоцианы, ненасыщенные жирные кислоты, эфирное масло и т. д. Содержание сухого вещества около 90 %. Зольность 10-12 %, органическая и минеральная примесь отсутствуют.



Рис. 1. Левзея сафлоровидная: порошкообразный и таблетированный материал из высокоактивных элементов листевой части

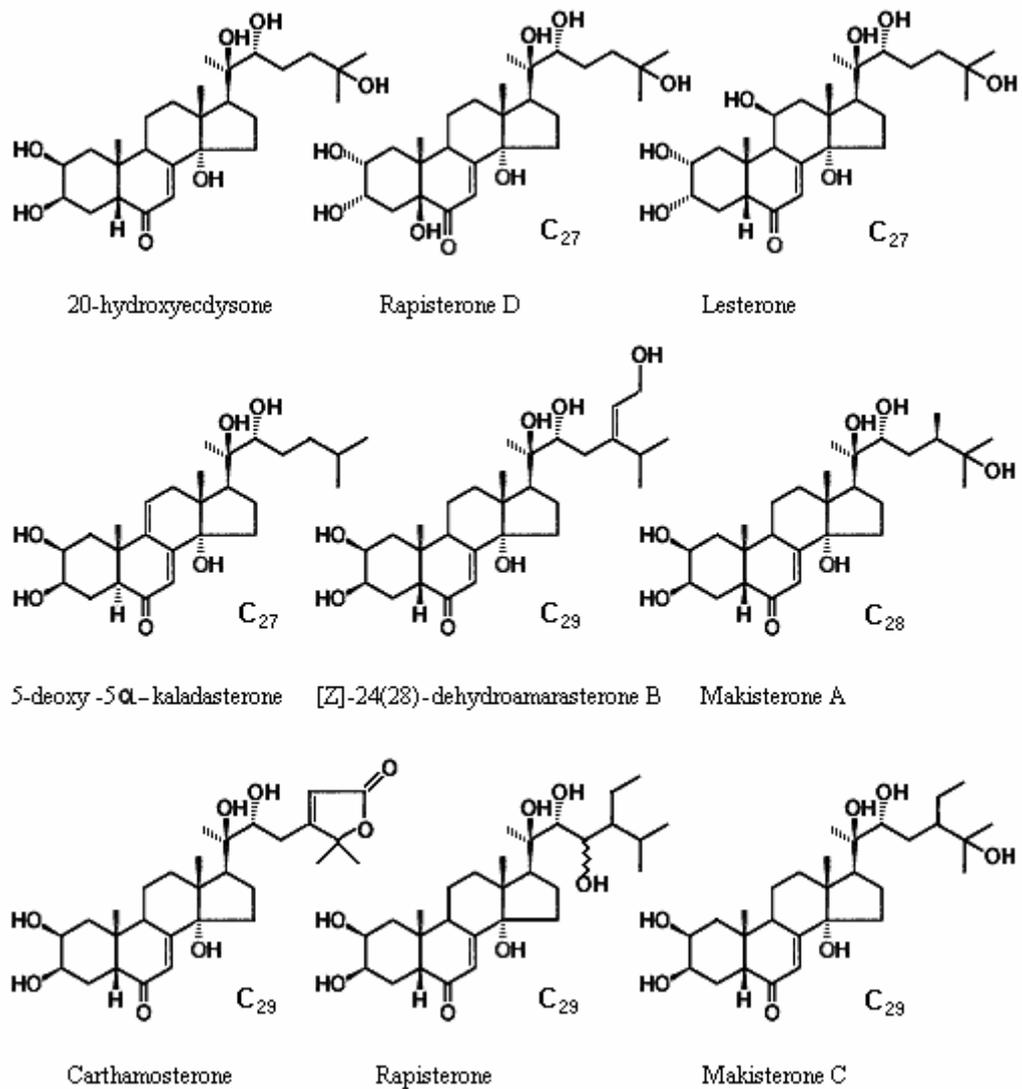


Рис. 2. Фитоэктистероиды Левзеи сафлоровидной – *Rhaponticum carthamoides*

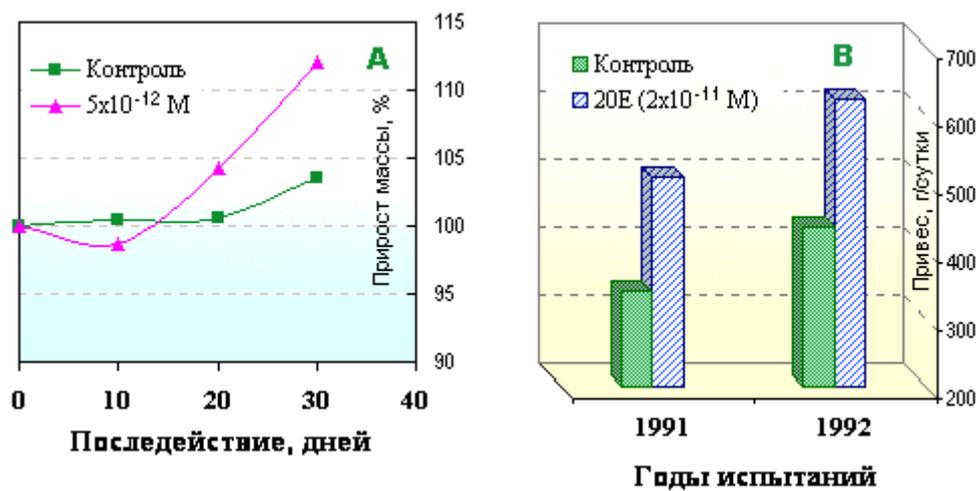
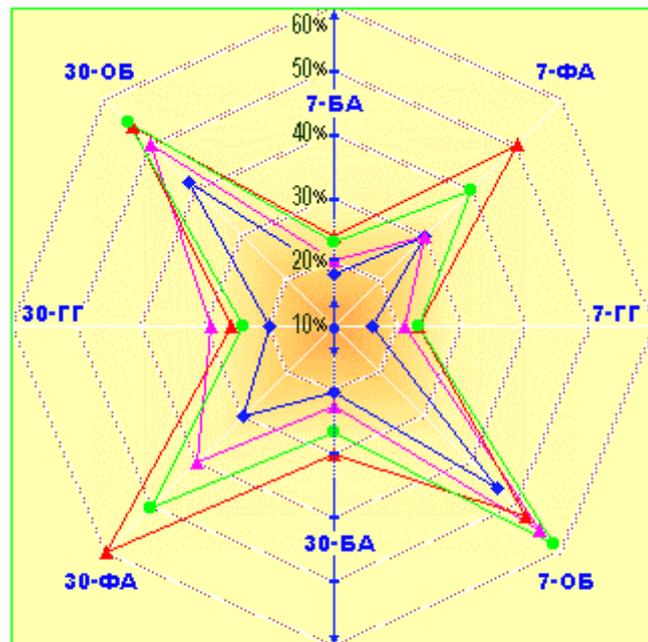


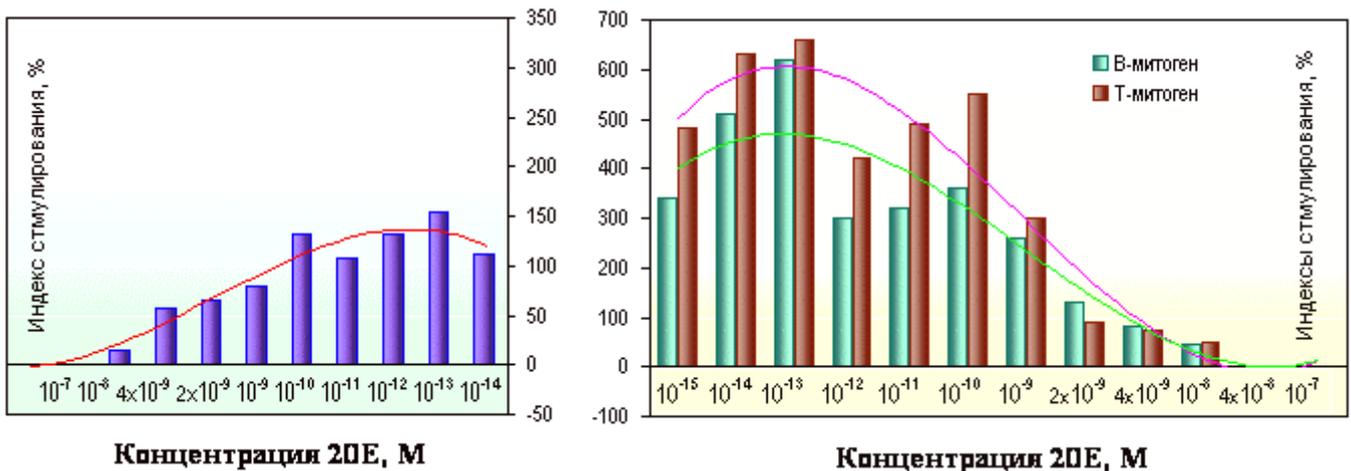
Рис. 3. Анаболический эффект малых доз эктистероидов:
А – 1-кратное внутримышечное введение;
В – производственные испытания в течение 3-х месяцев



Условные обозначения:
7, 30 - дни с начала опыта;
БА - бактерицидная активность;
ФА - фагоцитарная активность;
ОБ - общий белок;
ГГ - гамма-глобулины.

Дозы 20Е:
— Контроль
— 10^{-12} М
— 4×10^{-13} М
— 2×10^{-13} М

Рис. 4. Иммуно-модуляторный эффект экстракта Левзеи сафлоровидной



Концентрация 20Е, М

Концентрация 20Е, М

Рис. 5. Стимулирование пролиферации клеток экстрактом Левзеи сафлоровидной:
слева – спонтанная, справа – индуцированная