

На правах рукописи

БУЗЛАМА СЕРГЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

**СТРЕСС-КОРРЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ И РАЗРАБОТКА
ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛИГФОЛА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ СВИНЕЙ**

16. 00. 04 - ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук



Воронеж – 2003

Работа выполнена в отделе фармакологии Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук.

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук,
профессор Шабунин С. В.

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук,
профессор Аргунов М.Н.
кандидат ветеринарных наук,
Кочетов И.А.

Ведущая организация: Белгородская государственная
сельскохозяйственная академия

Защита состоится « 14 » декабря 2003 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 006.004.01 во Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте патологии, фармакологии и терапии (394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114-Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан « 6 » ноября 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Ермакова Т.И.

2003-А
18241

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Современное промышленное свиноводство базируется на принципе технологического конвейера, направленного на получение максимальной выгоды за минимально короткие сроки, и не достаточно учитывающего естественного равновесия физиологических потребностей и возможностей живого организма. Подход к данному способу получения свиноводческой продукции диктуется высокими темпами роста населения и экономического развития, что обуславливает увеличение потребностей в продуктах питания, предоставляемых животноводством (Селивестров В.В., Шахов А.Г., 2000).

Результаты исследований отечественных и зарубежных ученых свидетельствуют, что стрессогенный характер любой технологии связан с воздействием на организм животного целого комплекса факторов: раннего отъема, перегруппировок, транспортировок, гиподинамии, лечебных и профилактических мероприятий, требующих существенных расходов пластического, энергетического материала и биологически активных веществ на осуществление мало целесообразных затрат (Фурдуй Ф.И. и др., 1989; Качанова С.П., 1991; Кадымов Р.А. и др., 1992; Petty F., 1997). В конечном итоге, развивается состояние стрессовой дезадаптации, которое может приводить к развитию хронических патологических изменений и острых заболеваний (Van Itallie T.B., 2002), в результате чего снижается количество и качество животноводческой продукции.

Таким образом, стрессовая нагрузка, заложенная в саму сущность современной технологии продуктивного животноводства, приводит к снижению рентабельности, возрастанию затрат на получение единицы продукции, повышению себестоимости и наносит значительный экономический ущерб (Макрушин П.В., 1985). Предотвращение и устранение отрицательных последствий воздействия стресса на организм является актуальной задачей животноводства. Комплекс зоотехнических и фармакологических мероприятий, направленных на решение данной задачи, способствует повышению сохранности поголовья и снижению заболеваемости за счет повышения общей неспецифической сопротивляемости организма, что в конечном итоге ведет к увеличению продуктивности сельскохозяйственных животных (Кашин А.С., 1981; Бузлама В.С., 1988; Попова Э.М., Сокирко Т.А., 1995; Петров В.И., 1997; Gregson. O., Looker. T., 1994; Duhault J.L., 2002).

На современном этапе развития ветеринарии фармакологическое обеспечение продуктивного здоровья животных в качестве обязательного элемента технологии, наряду с применением антиоксидантов, иммуномодуляторов и детоксикантов, должно включать использование адаптогенов, стресс-корректоров (Селивестров В.В., Шахов А.Г., 2000). Для профилактики и терапии общего адаптационного синдрома (ОАС) в ветеринарии используют ряд препаратов различных фармакологических групп. Наиболее эффективным способом коррекции стрессовых дезадаптаций является

применение адаптогенов (Брехман И.И., 1957, 1979; Дардымов И. В., 1976; Меерсон Ф.З., 1988, Пшенникова М.Г., 2000). Адаптогены характеризуются способностью не специфически (независимо от природы и направленности действующего стресс-фактора) повышать резистентность организма в изменяющихся, неблагоприятных условиях, не вызывая при этом последующего истощения компенсаторных возможностей, не обладают токсичностью и применение их не должно оказывать отрицательного влияния на организм (Брехман И.И., 1979). В последнее время всё больший интерес вызывают адаптогены нового поколения, являющиеся либо ресинтезированными природными препаратами (элеутерозиды, пептиды), либо представляющие собой препараты, модифицированные природными радикалами (фумараты, некоторые гликозиды, гуминаты).

Препараты, содержащие гуминовые вещества используются в интенсивном животноводстве с 80-х годов и доказали свой высокий потенциал биологической активности (Лукьянова И.А., 1996; Соколов М.Ю. и др. 2002; Kuhnert M. et al., 1989; Fuchs et al., 1990). Спектр фармакологической активности препаратов гуминовых веществ включает в себя дезинтоксикационные и энтеросорбирующие свойства, влияние на систему крови и иммунную систему, антиоксидантное, антигипоксантное, общеметаболическое и биостимулирующее действие (Барабой В.А., 1984; Жоробекова Ш.Ж., 1987; Беляков Н.А., 1991; Феоктистов В.М. и др. 1991; Banaszkiwicz W., Dubey S.K., Rai L.S., 1990; Inglot A.D. et al., 1993; Drobnik M., 1994).

Одним из модифицированных природных адаптогенов стресс-корректоров, является лигфол, представляющий собой композицию гуминовых веществ, полученных путем гидролиза из природного лигнина. С целью стабилизации и модификации свойств к нему в равных количествах добавлен десяти водный пиродифосфат натрия. В соответствии с техническими условиями лигфол представляет собой: 25 мг гуминовых веществ, 25 мг пиродифосфата натрия, растворённые в 1 мл физиологического раствора. Препарат выпускают стерильным для внутримышечных инъекций.

В отделе фармакологии Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии РАСХН представилось перспективным изучение лигфола в качестве адаптогена стресс-корректора применительно к промышленному свиноводству.

Цель и задачи исследования. Цель работы - изучение адаптогенного, стресс-корректорного действия лигфола на лабораторных животных и свиньях и разработка показаний к применению препарата для повышения резистентности свиней в условиях промышленной технологии производства свинины.

Для достижения намеченной цели решали следующие задачи:

1. Изучить токсикологические свойства лигфола.
2. Изучить адаптогенное, стресс-корректорное действие лигфола в экспериментах на лабораторных животных.

3. Изучить стресс-корректорное действие лигфола на свиньях на различных технологических группах (глубокосупоросные свиноматки, ремонтные свинки, поросята-гипотрофики).
4. Изучить влияние лигфола на показатели общего и биохимического статуса крови у глубокосупоросных свиноматок.
5. Разработать показания к применению лигфола в промышленном свиноводстве для повышения резистентности и уменьшения отрицательных последствий, обусловленных применяемой технологией.

Научная новизна. Впервые в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных и в условиях промышленного свиноводства изучено адаптогенное стресс-корректорное действие лигфола. Показаны его низкая токсичность и широкий спектр активности.

Практическая значимость и реализация результатов исследований. Разработаны показания к применению лигфола для повышения резистентности и уменьшения отрицательных последствий стресса у свиней в промышленном свиноводстве. Проведена широкая производственная апробация препарата. По результатам проведенных исследований утверждены акты производственных испытаний. Результаты исследований вошли в НД, на основании которой утверждено постоянное наставление по применению лигфола в ветеринарии (2001 г.).

Апробация работы. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных отчетных сессиях Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии в период с 2001 по 2003 г., Международной научно-практической конференции «Новые энтеросорбенты и фармакологически активные вещества и их применение в ветеринарии и животноводстве», Троицк, 2002 г.; Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях», Воронеж, 2002 г.; Первой региональной конференции практикующих ветеринарных врачей «Болезни мелких домашних животных», Воронеж, 2003 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 работ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- О низкой токсичности лигфола;
- О адаптогенных стресс-корректорных свойствах лигфола;
- О производственной эффективности лигфола в промышленном свиноводстве для повышения резистентности и уменьшения отрицательных последствий технологического стресса у свиней.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста. Включает: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, предложения. Список использованной литературы включает 279 источников, из них 212 источников на русском и 67 на иностранных языках. Работа содержит 37 таблицы, 5 рисунков.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в 2000-2003 годах в соответствии с планом научных работ Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук, тема 04.02. № гос.регистрации 01.200.117019 по заданиям 04.01.01. «Изучить роль дисбаланса активных форм кислорода и биологически активных веществ в нарушении обмена веществ, снижении резистентности и возникновении заболеваний продуктивных животных» и 04.01.01.03 «Разработать препараты для коррекции дисбаланса биологически активных веществ и изучить их эффективность (седатин, цескулен, лигфол)».

При проведении исследований использовали лигфол – препарат, содержащий модифицированные гуминовые вещества, в количестве 0,25 мг/мл раствора. Лигфол в виде стерильного раствора для инъекций во флаконах по 1,0 и 250,0 мл был предоставлен фирмой-производителем ООО «Лигфарм», Москва.

Экспериментальные исследования выполнены в отделе патологии и фармакологии ВНИВИПФиТ. Клинические испытания эффективности препарата проводили в свиноводческом хозяйстве ЗАО «Троицкое» Губкинского района Белгородской области, СХП «Вишневокое» Верхнехавского района Воронежской области, подсобном свиноводческом хозяйстве ОЖ 118/9 Борисоглебского района Воронежской области. Схема основных проведенных исследований представлена в таблице (таблица 1).

Токсикологические исследования препарата проводили в соответствии с общепринятыми методами (Беленький М.Л., 1963, Требования к документальному изучению новых фармакологических веществ, 1985).

С целью выявления наличия адаптогенной активности лигфола первичные скрининговые исследования провели на клеточном уровне на культуре одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* (Бузлама В.С., 1982) на питательной среде, приготовленный по методике И. С. Ирлиной (Курасова В.В. и др., 1971). Исследования проведены в три этапа в соответствии с Методическим пособием “Экспресс-биотест. Биологический мониторинг экологических систем”, (Бузлама В.С. и др., 1997).

Экспериментальное изучение адаптогенных стресс-корректорных свойств лигфола проводили на лабораторных животных на моделях иммунизации белых крыс, эмоционально-физической нагрузки на серых мышах, гипоксической гиперкапнии на белых мышах (Волчегорский В.А. и др., 2000) и моделях интоксикаций окисленной олеиновой кислотой (Кудряшов Ю.Б., 1966) и 5,6-диоксиурацилмоногидратом (Соколоворова И.М., 1948).

Таблица 1.

Схема основных исследований.

Задачи исследования	Вид животных	Кол-во животных	Исследуемые показатели
Экспериментальные исследования			
Адаптогенная активность лигфола на клеточном уровне	инфузории <i>Paramecium caudatum</i>	6500-7500 клеток в 1 мл среды	Биоцидное действие, индекс биологической активности, индекс интенсивности размножения
Адаптогенная активность лигфола на модели острого иммобилизационного стресса	белые крысы	150	Масса тела, язвенные поражения желудка, относительная масса надпочечников, тимуса, селезенки
Адаптогенная активность лигфола на модели эмоционально-физической нагрузки	серые мыши	120	Выносливость
Адаптогенная активность лигфола на модели гипоксической гиперкалмии	белые мыши	120	Влияние на потребление кислорода
Адаптогенная активность лигфола при интоксикации окисленной олеиновой кислотой	белые мыши	120	Выживаемость
Адаптогенная активность лигфола при интоксикации 5,6 диоксиурацилмоногидратом	белые крысы	63	Выживаемость, масса тела
Клинические исследования			
Стресс-корректирующее действие лигфола на глубокосупоросных свиноматок	свиноматки	320	Средний выход поросят на одну свиноматку, из них «деловых», «минус-вариантов», мертворожденных
Влияние лигфола на показатели общего и биохимического статуса крови у свиноматок	свиноматки	10	Показатели общего и биохимического анализа крови
Влияние лигфола на профилактику послеродовых заболеваний у свиноматок	свиноматки	100	Общая заболеваемость послеродовыми болезнями, из них эндометритом, ММА
Влияние лигфола на эффективность процесса воспроизводства у ремонтных свинок	ремонтные свинки	89	Количество животных, пришедших в «охоту», количество оплодотворенных животных от общего числа осемененных (по данным УЗИ)
Адаптогенное стресс-корректирующее действие на поросят группы «пит-балий»	поросята	339	Сохранность поголовья, среднесуточный привес, количество поросят, переведенных на участок «доярщивание»

Производственные испытания адаптогенной стресс-корректирующей активности лигфола проведены на различных технологических группах животных (глубокосупоросных свиноматках, ремонтных свинках и поросятах-гипотрофиках) свиноводческого хозяйства ЗАО «Троицкое» Губкинского района Белгородской области. Сравнительную оценку эффективности действия лигфола на глубокосупоросных свиноматках проводили в трех хозяйствах с различным количеством одновременно содержащихся голов свиней и различными типами технологии выращивания свиней: свиноводческое хозяйство ЗАО «Троицкое» Губкинского района Белгородской области, СХП «Вишневское» Верхнехавского района Воронежской области, подсобного свиноводческого хозяйства ОЖ 118/9 Борисоглебского района Воронежской области.

Определение содержания в крови глубокосупоросных свиноматок форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов) и уровня гемоглобина проводили по общепринятой методике (Предтеченский В.Г., 1964). Влияние лигфола на обмен веществ оценивали по следующим показателям: содержание глюкозы (мм/л) (Меньшиков В.В., 1987); уровень общего белка в сыворотке крови – определяли рефрактометрически и белковые фракции электрофорезом на агарозе (Филипович Ю.Б. с соавт. 1975); содержание липидов (мм/л) в сыворотке крови (Прохорова М.И., Тупкина Э.М., 1965); АсАТ и АлАТ в сыворотке крови – определяли по Меньшикову В.В. (Меньшиков В.В., 1987); содержание щелочной фосфатазы (Меньшиков В.В., 1987).

При проведении всех экспериментальных и производственных опытов соблюдался принцип подбора опытных и контрольных групп животных, равнозначных по условиям содержания, кормления, половых и возрастных параметров.

Все полученные данные подвергали математической и статистической обработке, с определением достоверности различий между соответствующими показателями контрольных, опытных и интактных групп, при помощи общепринятых методов математической статистики (Лакин Г.Ф., 1990; Гланц С., 1999) и прикладных программ «STATGRAPHICS», «QUATTRO PRO» на РС «Celeron 2000 MMX».

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Физико-химические свойства лигфола

В состав лигфола входят гуминовые вещества, натрия пиррофосфат десяти водный, натрий хлористый, вода очищенная. По физико-химическим свойствам лигфол представляет собой жидкость темно-коричневого цвета со слабым специфическим запахом, без осадка и твердых инородных включений. Содержание гуминовых кислот составляет не менее 17,0 мг/мл. Препарат является стерильным и применяется для внутримышечных инъекций.

3.2. Токсикологическая характеристика лигфола

В результате проведенного изучения острой и хронической токсичности, раздражающего и кожно-резорбтивного действия лигфола установлено, что препарат относится к IV группе токсичности (малотоксичные вещества), не обладает токсичностью при накожном применении и не оказывает раздражающего действия. На фоне использования лигфола продукты животноводства можно употреблять без ограничений.

3.3. Оценка адаптогенной активности лигфола на клеточном уровне (опыты на *Paramecium Caudatum*)

Проведенные исследования свидетельствуют о малой токсичности лигфола для *Paramecium caudatum*.

Лигфол оказывает выраженное стимулирующее воздействие на интенсивность размножения парамеций, находящихся в экспоненциальной фазе роста, максимальной активностью обладает лигфол в концентрации 0,1 мг/мл, что проявляется повышением индекса интенсивности размножения в 1,8 раза по сравнению с контролем.

3.4. Экспериментальное изучение стресс-корректирующего действия лигфола на лабораторных животных

3.4.1. Острый иммобилизационный стресс на белых крысах

Адаптогенные свойства лигфола оценивали на модели острого иммобилизационного стресса.

Животным опытных групп лигфол вводили за 6 часов до проведения иммобилизации однократно внутримышечно в дозах 1,0; 10,0; 100,0 мг/кг массы тела по действующему веществу. Критериями оценки являлись масса тела, язвообразование, относительная масса надпочечников, тимуса, селезенки.

Установлено, что лигфол во всех дозах обеспечивает предупреждение стрессогенного снижения массы тела животных на 7,3–43,9%. Причем защитный эффект является дозозависимым, максимальная эффективность ($P < 0,001$) выявлена в дозе 100,0 мг/кг, что обеспечивает предотвращение стрессогенного снижения массы тела на 43,9% соответственно (таблица 2).

Таблица 2.

Влияние лигфола на изменение массы тела при иммобилизационном стрессе

Масса тела	Контроль	Лигфол, доза мг/кг		
		1,0	10,0	100,0
До иммобилизации	137,7±7,5	130,5±4,1	141,7±4,9	138,7±5,3
После иммобилизации	126,4±7,0	121,9±4,0 *	130,9±3,8 +	132,1±4,5 ***
Снижение массы, %	8,2±0,49	6,7±0,45	7,6±0,52	4,6±0,52
% к контролю	–	81,7	92,7	56,1
Разница с контролем, %	–	18,3	7,3	43,9

Примечание: + - $P < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей в контрольной и опытных группах с исходными показателями; * - $P < 0,05$; *** - $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

Ульцеропротективные свойства лигфола проявляются на фоне действия всех испытанных доз, что проявляется снижением количества животных с язвенными поражениями слизистой оболочки желудка в среднем на 15% и уменьшением суммарной длины язв в 1,7–5,6 раза. Наиболее выраженное (до 82,4%) и достоверное ($P<0,05$) снижение интенсивности язвообразования отмечается при введении лигфола в дозах 1,0 и 100,0 мг/кг (таблица 3).

Таблица 3.

Влияние лигфола на язвообразование при иммобилизационном стрессе

Показатели	Контроль	Лигфол, доза мг/кг		
		1,0	10,0	100,0
Количество пораженных животных, %	75,0	60,0	80,0	60,0
Разница с контролем, %	–	15,0	5,0	15,0
Суммарная длина язв, мм	6,95±1,89	1,22±0,58**	4,04±1,55	1,46±0,61*
% к контролю	–	17,6	58,1	21,0

Примечание: * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

Стрессогенная гипертрофия надпочечников при острой иммобилизации в контрольной группе составила 125%. Под влиянием лигфола степень гипертрофии надпочечников снижается по отношению к контролю на 16,7; 23,3 и 10,0%, соответственно дозам, наиболее эффективным оказалось применение лигфола в дозе 10,0 мг/кг, что подтверждается достоверной ($P<0,01$) и в 1,3 меньшей гипертрофией надпочечников по сравнению с животными контрольной группы (таблица 4).

Таблица 4.

Влияние лигфола на гипертрофию надпочечников

Относительная масса надпочечников	Контроль	Лигфол, доза мг/кг		
		1,0	10,0	100,0
Исходно, г/100 г	0,24±0,02	0,24±0,02	0,24±0,02	0,24±0,02
После иммобилизации, г/100 г	0,30±0,02	0,25±0,01*	0,23±0,01**	0,27±0,01
Изменение, % к исходной	125,0	104,2	95,8	112,5
Разница с контролем, %	–	20,9	29,2	12,5
Изменение, % к контролю	–	83,3	76,7	90,0

Примечание: * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

Установлено, что лигфол во всех дозах не оказывал достоверного влияния на инволюцию тимуса и селезенки при остром иммобилизационном стрессе, однако выявлена общая тенденция к протектированию стрессогенной инволюции иммунокомпетентных органов.

Таким образом, установлено, что лигфол введенный за 6 часов до иммобилизации в различном диапазоне доз обладает выраженной адаптивной активностью, что подтверждается предотвращением потери массы тела при иммобилизационном стрессе, уменьшением количества и суммарной длины стрессогенных язвенных поражений слизистой оболочки желудка, снижением степени гипертрофии коры надпочечников.

3.4.2. Эмоционально-физическая нагрузка на серых мышках

Адаптогенную активность лигфола изучали на модели эмоционально-физической нагрузки, проводимой на серых мышках.

Животным опытных групп лигфол вводили за 24 часа до проведения первой нагрузки однократно внутримышечно в дозах 1,0, 10,0 и 100,0 мг/кг массы тела мышей по действующему веществу. Нагрузка проводилась четырежды: первая нагрузка проводилась через 24 часа после введения лигфола, остальные – через 6 часов, 24 часа и 48 часов после первой.

Критерием оценки являлась продолжительность плавания, измеряемая в секундах.

На фоне действия препарата повышение выносливости животных относительно контрольной группы при первом плавании составляет 11,4-28,5%. Максимальной эффективностью обладает лигфол в дозе 100,0 мг/кг, достоверно ($P < 0,01$) увеличивая продолжительность плавания в 1,3 раза (таблица 5).

При повторной нагрузке лигфол в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг повышает выносливость животных опытных групп на 32,8% и 21,1% по сравнению с контролем. Лигфол в дозе 100,0 мг/кг при повторной нагрузке не оказывает выраженного влияния на повышение продолжительности плавания животных.

При третьем плавании лигфол во всех дозах достоверно ($P < 0,001$) увеличивает выносливость животных соответственно на 37,8%, 51,4% и 55,9% по отношению к контрольной группе. Однако, выносливость животных опытных групп по сравнению с предыдущей нагрузкой снижается на 23,9%, 8,3% и 1,1% соответственно дозам препарата.

Четвертая нагрузка, на фоне действия лигфола во всех дозах, так же характеризуется достоверным повышением выносливости животных на 42,0%, 30,0% и 34,0% относительно контроля, причем максимальной эффективностью обладает лигфол в дозе 1,0 мг/кг. По сравнению с предыдущей нагрузкой отмечается снижение выносливости животных на фоне действия лигфола в дозах 10,0 и 100,0 мг/кг (на 4,8% и 5,5% соответственно) и увеличение ее под воздействием лигфола в дозе 1,0 мг/кг на 14,2%.

Таблица 5.

Влияние лигфола на продолжительность плавания мышей.

Группы	Продолжительность плавания, сек	Степень изменения выносливости	
		% к контролю	% к исходному
Первое плавание			
Контроль	228,0±12,3	100,0	100,0
Лигфол 1,0 мг/кг	279,5±13,5*	122,6	100,0
Лигфол 10,0 мг/кг	253,9±15,2	111,4	100,0
Лигфол 100,0 мг/кг	292,9±12,4**	128,5	100,0
Второе плавание			
Контроль	248,9±16,3	100,0	109,1
Лигфол 1,0 мг/кг	330,6±14,0**	132,8	118,2
Лигфол 10,0 мг/кг	301,4±15,2*	121,1	118,7
Лигфол 100,0 мг/кг	287,9±18,0	115,7	98,3
Третье плавание			
Контроль	182,6±8,7	100,0	80,0
Лигфол 1,0 мг/кг	251,6±9,9***	137,8	90,0
Лигфол 10,0 мг/кг	276,4±13,6***	151,4	108,8
Лигфол 100,0 мг/кг	284,6±11,0***	155,9	97,2
Четвертое плавание			
Контроль	202,3±12,7	100,0	88,7
Лигфол 1,0 мг/кг	287,3±11,6***	142,0	102,8
Лигфол 10,0 мг/кг	262,9±14,7**	130,0	103,5
Лигфол 100,0 мг/кг	269,0±21,8*	134,0	91,8

Примечание: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

Таким образом, в условиях воспроизведения функциональной нагрузки через 24 часа после введения лигфола, показана его высокая биологическая активность в различном диапазоне доз. Лигфол, введенный по данной схеме, обладает способностью повышать выносливость животных, как при первой, так и при последующих нагрузках, причем и относительно исходных показателей по опытным группам, и по сравнению с контролем.. Максимальное повышение выносливости наблюдается при третьей нагрузке (через 48 часов после введения препарата) под воздействием лигфола в дозе 100,0 мг/кг. Следует отметить, что высокая степень стимулирования носит истощающий характер и закономерно сопровождается некоторым снижением выносливости при последующих нагрузках. Эффективность лигфола сохраняется и через 72 часа после его введения, что характеризуется стойким сохранением выносливости животных опытных групп.

3.4.3. Гипоксическая гиперкапния на белых мышах

Изучение адаптогенных свойств лигфола проведено на модели гипоксической гиперкапнии на белых мышах. Животным опытных групп лигфол вводили за 6 часов до первой нагрузки однократно внутримышечно в дозах 1,0; 10,0 и 100,0 мг/кг массы тела по ДВ. Животных подвергали нагрузке трижды, повторные нагрузки проводили через 6 и 24 часа после первой. Критерием оценки являлась продолжительность выносливости мышей к гипоксической гиперкапнии, измеряемая в секундах.

Таблица 6.

Влияние лигфола на продолжительность выносливости мышей к гипоксической гиперкапнии.

Группа	Продолжительность выносливости, сек.	Степень изменения выносливости	
		% к контролю	% к исходному
Первая нагрузка			
Контроль	690,0±21,4	100,0	100,0
Лигфол 1,0 мг/кг	689,6±28,2	99,9	100,0
Лигфол 10,0 мг/кг	649,6±24,0	94,1	100,0
Лигфол 100,0 мг/кг	855,2±30,1***	123,9	100,0
Вторая нагрузка			
Контроль	727,2±24,0	100,0	105,4
Лигфол 1,0 мг/кг	751,4±25,5	103,3	108,9
Лигфол 10,0 мг/кг	706,7±27,2	97,1	108,8
Лигфол 100,0 мг/кг	840,7±25,7**	115,6	98,3
Третья нагрузка			
Контроль	767,4±24,2 +	100,0	111,2
Лигфол 1,0 мг/кг	794,2±29,2 ++	103,4	115,2
Лигфол 10,0 мг/кг	794,8±27,4 +++	103,6	122,3
Лигфол 100,0 мг/кг	789,1±21,3 +	102,8	92,2

Примечание: + - $P < 0,05$, ++ - $P < 0,01$, +++ - $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в контрольной и опытных группах с исходными показателями; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

Введенный за 6 часов до экстремального воздействия лигфол в дозе 100,0 мг/кг при первой нагрузке достоверно ($P < 0,001$) повышает продолжительность выносливости животных к гипоксии на 23,9% (таблица 6). При повторной нагрузке лигфол в дозе 100,0 мг/кг достоверно ($P < 0,01$) повышает выносливость животных на 15,6% по сравнению с контролем. Однако динамика выносливости по отношению к исходным показателям являлась отрицательной, проявляясь снижением продолжительности жизни животных

опытной группы на 1,7%. Третья нагрузка сопровождалась тенденцией к незначительному повышению продолжительности жизни животных всех опытных групп по сравнению с контролем на 2,8% - 3,6%.

Лигфол в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг при всех проведенных нагрузках существенно не оказывал влияния на изменение выносливости животных в условиях гипоксической гиперкапнии.

Таким образом, установлено, что лигфол повышает выносливость животных к гипоксической гиперкапнии. Эффективность лигфола начинает проявляться через 6 часов после введения, длительность влияния препарата на потребление кислорода из воздуха и интенсивность его расходования в организме составляет около 24 часов. Наибольшей активностью обладает лигфол в дозе 100,0 мг/кг. В целом подтверждается наличие адаптивной стресс-корректирующей активности.

3.5. Клиническая оценка стресс-корректирующей эффективности лигфола и разработка показаний к применению в свиноводстве

3.5.1. Применение лигфола для профилактики стресса у глубокосупоросных свиноматок.

Для определения стресс-корректирующего действия лигфола на глубокосупоросных свиноматок был проведен опыт в ЗАО «Троицкое», поселок Троицкий, Губкинский район, Белгородская область. Свиной со сроком супоросности 97 дней, породы крупная белая, по второму-пятому опоросам, с массой тела 180-230 кг, общим количеством 129 голов распределили на 2 группы. Свиноматкам первой группы (n=72) вводили лигфол однократно внутримышечно в дозе 3,0 мл на голову (в соответствии с Наставлением по применению), животные второй группы (n=57), служили контролем. Критериями оценки стресс-протекторного действия лигфола служили следующие показатели: сроки наступления опороса, количество родившихся поросят, из них – «деловых», («минус вариантов» и мертворожденных).

Под влиянием лигфола наблюдалась тенденция к увеличению среднего выхода поросят на 1 свиноматку, что в количественном отношении составляет 10,58 голов, что на 2,8% больше, чем в контроле (таблица 7).

В опытной группе наблюдалось увеличение выхода «деловых» поросят на 0,38 головы на 1 свиноматку, или около 4-х поросят на 10 свиноматок. У свиноматок опытной группы увеличилось общее количество «минус вариантов» на 4,73% по сравнению с контролем. В то же время на фоне введения лигфола мертворождаемость в опытной группе снизилась в 12,36 раза.

Таблица 7.

Показатели рождаемости поросят под влиянием лигфола

Показатели	Контроль	Опыт
Свиноматок в группе	57	72
Родилось поросят, всего, голов	587	762
- «деловых», голов	471	622
- % - «деловых»	80,24	81,63
- «минус вариантов», голов	77	136
- % - «минус вариантов»	13,12	17,85
- мертвых, голов	39	4
- % мертвых	6,64	0,52
Из расчета на 1 свиноматку, всего	10,29	10,58
- «деловых», голов	8,26	8,64
- «минус вариантов», голов	1,35	1,89
- мертвых, голов	0,68	0,055

Результаты проведенного опыта показали, что лигфол оказывает стресс-протекторное действие на глубокосупоросных свиноматок, что характеризуется улучшением качества получаемого поголовья, т.е. увеличением выхода деловых и снижением количества мертворожденных поросят.

3.5.2. Влияние лигфола на показатели общего и биохимического статуса крови у глубокосупоросных свиноматок

Изучение влияния лигфола на показатели общего и биохимического статуса крови проведено на глубокосупоросных свиноматках, общим количеством 15 голов, в СПХ «Вишневское». Животным опытной группы вводили лигфол в дозе 3,0 мл на голову на 97-й день супоросности. Забор крови для исследований проводили от 5 животных каждой группы, трижды – фоновое взятие крови производили перед введением лигфола (исходные показатели), второе взятие крови проводили через 10 дней после инъекции лигфола (за 7-10 дней до опороса), третье взятие крови производили через 25 дней после введения лигфола (через 7 дней после опороса).

Проведенные исследования показали, что под влиянием лигфола наблюдалась тенденция к повышению содержания эритроцитов на 8,2% по отношению к контролю через 10 дней после введения лигфола, и на 3,4% через 25 дней после инъекции препарата. За все время наблюдений не обнаружено существенных изменений содержания лейкоцитов в крови контрольных и опытных животных. Применение лигфола через 10 дней обеспечило достоверное ($P < 0,05$) повышение гемоглобина на 4,6% по отношению к контрольным животным. Установлено, через 10 дней после опороса наблюдалось повышение гематокрита в опыте ($P < 0,01$) и контроле ($P < 0,001$), причем лигфол способствовал на 3,8% меньшему увеличению данного показателя, что является ($P < 0,01$) достоверным (таблица 8).

Таблица 8.

Влияние лигфола на показатели общего анализа крови
у глубоководных свиноматок.

Показатели	Исходно	Через 10 дней после введения лигфола		Через 25 дней после введения лигфола	
		Лигфол	Контроль	Лигфол	Контроль
Эритроциты, 10^{12} /г/л	7,9±0,44	6,6±0,30 +	6,10±0,20 ++	6,0±0,22 ++	5,8±0,40 ++
Лейкоциты, 10^9 /г/л	14,2±1,76	13,9±1,47	14,0±1,46	14,0±1,71	14,6±1,80
Гемоглобин, г/л	120,7±1,26	118,8±0,98 *	113,6±2,28 +	121,2±1,81	124,5±1,15 +
Гематокрит, %	32,2±0,86	35,4±0,51 ++	34,0±0,84	35,6±0,25 ++ **	37,0±0,10 +++

Примечание: + - $P < 0,05$, ++ - $P < 0,01$; +++ - $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в контрольной и опытных группах с исходными показателями.* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

За период наблюдений установлено, что лигфол не вызывал достоверно значимых изменений содержания глюкозы в крови, общих липидов, мочевины, щелочной фосфатазы, АСАТ, АЛАТ и неорганического фосфора при сравнении показателей с контрольной группой животных.

Таблица 9.

Влияние лигфола на показатели биохимического анализа крови
у глубоководных свиноматок.

Показатели	Исходно	Через 10 дней после введения лигфола		Через 25 дней после введения лигфола	
		Лигфол	Контроль	Лигфол	Контроль
Глюкоза, мм/л	3,3±0,04	3,3±0,13	3,7±0,20	4,2±0,24	3,6±0,38
Белок общий, г/л	83,4±2,20	84,5±1,39 *	80,1±1,20	76,6±1,80 +	74,6±0,90 ++
Альбумины, %	41,4±1,01	41,6±2,10 *	49,0±1,4 ++	43,6±1,85	45,0±1,00 +
α -глобулины, %	19,4±1,14	21,8±0,50 *	19,6±0,58	22,6±0,85	22,1±0,60
β -глобулины, %	24,7±0,61	23,0±1,2 *	19,8±0,92	21,8±1,58	23,4±0,05
γ -глобулины, %	14,4±1,02	13,6±1,54	11,5±1,20	12,0±0,89 *	9,6±0,20 ++

Примечание: + - $P < 0,05$, ++ - $P < 0,01$; +++ - $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в контрольной и опытных группах с ис-

ходными показателями.* - $P < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

Применение лигфола через 10 дней после его введения обеспечило достоверное ($P < 0,05$) повышение содержания общего белка в крови животных на 5,6% по сравнению с контролем, причем у контрольных животных содержание белка являлось сниженным по отношению к исходным значениям. На фоне применения лигфола выявлено достоверное ($P < 0,05$) повышение содержания α - и β -глобулинов через 10 дней после введения препарата на 11,2% и 16,2% соответственно, а так же достоверное ($P < 0,05$) повышение концентрации γ -глобулинов через 25 дней на 25,0% по сравнению с контролем (таблица 9).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что применение лигфола глубокосупоросным свиноматкам обеспечивает повышение общей неспецифической резистентности организма, что проявляется достоверным увеличением содержания гемоглобина, общего белка и фракций α -, β - и γ -глобулинов.

3.5.3. Применение лигфола для профилактики послеродовых болезней свиноматок

С целью определения эффективности лигфола для профилактики послеродовых болезней у свиноматок опыт проводили на свиньях породы «крупная белая» со сроком супоросности 97 дней, по второму-пятому опоросам, с массой тела 180-230 кг, общим количеством 100 голов. Животных распределили на 2 группы по 50 животных в каждой. Свиноматкам опытной группы вводили лигфол однократно внутримышечно в дозе 3,0 мл на голову, животным контрольной группы, препарат не применяли, и они служили контролем.

В контрольной группе животных общее количество заболевших свиноматок составило 38,0%, из которых 14,0 % – ММА и 8,0% – эндометрит (таблица 10).

Таблица 10.

Влияние лигфола на заболеваемость свиноматок послеродовыми болезнями

Группы животных	Количество свиноматок, заболевших послеродовыми болезнями					
	Всего		ММА		Эндометрит	
	гол.	% от общего количества	гол.	% от общего количества	гол.	% от общего количества
Контроль (n=50)	19	38,0	7	14,0	12	24,0
Лигфол (n=50)	13	26,0	4	8,0	9	18,0

При введении свиноматкам лигфола заболеваемость послеродовыми болезнями уменьшилась в 1,46 раза, в том числе метрит-мастит-агалактией соответственно в 1,75 раза, эндометритом 1,33 раза.

Таким образом, установлено, что лигфол оказывает профилаксирующее воздействие на возникновение у свиноматок послеродовых болезней, что проявляется снижением общего количества заболевших животных.

3.5.4. Применение лигфола для повышения эффективности процесса воспроизводства у ремонтных свинок.

Опыт проведен на 89 ремонтных свинках, 45 голов в опытной группе и 44 в контрольной. Животным опытной группы за 4 дня до постановки на участок осеменения вводили лигфол внутримышечно в дозе 3,0 мл на голову. Критериями оценки эффективности испытуемого препарата служило количество голов, пришедших «в охоту» в положенный срок и наличие беременности у осемененных ремсвинок через 30 дней по данным УЗИ-диагностики.

Установлено, что в контрольной группе животных количество ремсвинок, не пришедших в охоту составило 27,73%. На фоне действия лигфола, данный показатель являлся на 14,4% меньшим, чем в контрольной группе. Количество осемененных животных в опытной группе составило 86,66%, что на 9,39% больше, чем в контроле (таблица 11).

Таблица 11.

Влияние лигфола на функцию воспроизводства у ремонтных свинок по показателям прихода «в охоту».

Показатель	Количество, голов	
	Опыт	Контроль
Всего, голов	45	44
Всего осеменили, голов	39	34
% от общего количества	86,66	77,27
Не «пришли в охоту», голов	6	10
% от общего количества	13,33	27,73

Через месяц после осеменения количество прохолостов в контрольной группе по данным УЗИ-диагностики составило 8,82%. Введение лигфола обеспечило снижение числа прохолостов в 1,72 раза (3,69%) и соответственно повышалось процент беременных животных от общего числа осемененных голов (таблица 12).

Таблица 12.

Влияние лигфола на функцию воспроизводства у ремонтных свинок по данным УЗИ-диагностики.

Показатель	Опыт	Контроль
Всего голов	39	34
Диагностировали беременность по УЗИ, гол.	37	31
% от общего количества	94,87	91,18
Прохолост, гол.	2	3
% от общего количества	5,13	8,82

Таким образом, проведенные исследования показали, что лигфол улучшает эффективность процесса воспроизводства у ремонтных свинок, что подтверждается увеличением количества животных, пришедших «в охоту» в положенный срок и повышением количества беременных животных из общего числа осемененных.

3.5.5. Применение лигфола с целью коррекции стресса при формировании группы пиг-балий, профилактики гипотрофии и повышения сохранности поголовья поросят.

С целью проведения опыта, в день перевода из участка «опороса» на участок «дорашивание», отставших по различным причинам в своем развитии поросят в возрасте 35 дней отбирали и комплектовали отдельную группу – пиг-балий. Сформировали две группы животных - опытная (n=163) и контрольная (n=176), общим количеством 339 голов. Животным опытной группы в день перевода на пиг-балий однократно внутримышечно вводили лигфол в дозе 0,5 мл на голову. Наблюдения за животными вели в течение 35 дней. Учитывали динамику падежа, санитарный брак, среднесуточный привес, и количество поросят переведенных на участок «дорашивание» на момент окончания наблюдений.

В ходе наблюдений выяснилось, что в контрольной группе падеж начался с первого дня по 10 включительно, затем прекратился (с 10 по 21 день) и возобновился на 22 день (таблица 11).

Общее количество поросят, выбывших в результате падежа и сан.брака, в контрольной группе составило 24 головы (13,6%). В опытной группе применение лигфола предотвратило падеж животных в течение первых 10 дней, сохранность поголовья являлась 100,0%-ной.

Однако, начиная с 11 дня наблюдений, этот процесс в опытной группе стал нарастать и к концу наблюдений (35 день) в 1,6 раза превысил контроль. В то же время, клинические наблюдения за животными опытной группы показали, что более трети поросят опытной группы являлись здоровыми, росли лучше и к концу наблюдений 54 головы (33,1% от общего количества) с общей массой 532 кг были переведены на участок «дорашивание». Средний суточный привес на фоне влияния лигфола составил 174

г, что на 74 г в сутки больше, чем в контрольной группе. Из контрольной группы ни одно животное не соответствовало требованиям, обеспечивающим перевод на дорашивание.

Таблица 11.

Влияние лигфола на сохранность и массу тела поросят группы пиг-балий

Показатель	Контроль	Опыт
Общее поголовье, исходно, голов	176	163
Поголовье на 10 день, голов	167	163
% сохранности на 10 день	94,8	100
Поголовье на 35 день, голов	152	126
% сохранности на 35 день	86,4	77,4
Переведено на «дорашивание», голов	0	54
% к общему поголовью	0	33,1
Средняя масса 1 головы исходно, кг	3,7	3,8
Средняя масса 1 головы на 35 день, кг	7,2	9,9
Средний суточный привес, г	100	174
Общая масса поросят, исходно, кг	651,2	586,8
Общая масса поросят, переведенных на «дорашивание», кг	–	532

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что стресс-корректирующее действие лигфола на поросят проявлялось предотвращением падёжа и выбраковки поросят и стрессогенного снижения массы тела в течение первых 10 дней после перевода на пиг-балий. Длительность наличия стресс-протекторного эффекта лигфола составила 10 дней. Кроме того, применение лигфола обеспечило повышение среднесуточных привесов и перевод части поросят опытной группы на участок «дорашивание».

4. ВЫВОДЫ

1. Лигфол относится к препаратам IV группы токсичности (малотоксичные вещества), не обладает токсичностью при накожном применении и не оказывает раздражающего действия. На фоне применения лигфола продукты животноводства можно использовать без ограничений.

2. На различных классических моделях общего адаптационного синдрома (иммобилизационный стресс, эмоционально-физическая нагрузка, гипоксическая гиперкапния) и моделях интоксикаций, в экспериментах на лабораторных животных установлено, что лигфол обладает выраженной адаптационной стресс-корректирующей активностью.

3. Лигфол оказывает стресс-протекторное действие на глубокосупоросных свиноматок, что характеризуется улучшением качества получаемого поголовья, т.е. увеличением выхода деловых поросят на 0,38 головы на 1 свиноматку и снижением количества мертворожденных поросят в 12,36 раза.

4. Лигфол профилактирует возникновение у свиноматок послеродовых болезней, что проявляется снижением общего количества заболевших животных 1,46 раза, в том числе метрит-мастит-агалактией в 1,75 раза и эндометритом – в 1,33 раза.

5. Лигфол улучшает эффективность процесса воспроизводства у ремонтных свинок, что подтверждается увеличением количества животных, пришедших «в охоту» в положенный срок на 9,39% по сравнению с контролем, и снижением числа «прохолостов» в 1,72 раза (на 3,69% соответственно).

6. Лигфол проявляет стресс-корректорное влияние на поросят группы пиг-балий, что характеризуется предотвращением падёжа и выбраковки поросят в течение первых 10 дней после перевода на пиг-балий и стрессогенного снижения массы тела. Длительность стресс-протекторного эффекта лигфола при однократном введении составляет 10 дней. Применение лигфола обеспечивает повышение среднесуточных привесов на 74 г в сутки больше, чем в контрольной группе и перевод 33,1% от общего количества поросят опытной группы на участок «доращивание».

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Применять лигфол в дозе 3,0 мл однократно внутримышечно свиноматкам на 97-й день супоросности с целью повышения общей неспецифической резистентности организма, профилактики родового стресса, улучшения качества получаемого приплода и профилактики послеродовых заболеваний (эндометрит, метрит-мастит-агалактия).

2. Вводить лигфол ремонтным свинкам в дозе 3,0 мл однократно внутримышечно за 4 дня до постановки на участок искусственного осеменения для синхронизации полового цикла, повышения оплодотворяемости и соответственно снижения количества «прохолостов».

3. Применять лигфол поросятам в день комплектации группы «пиг-балий» однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл на голову с целью профилактики отрицательных последствий стресса перегруппировки, повышения общей сопротивляемости организма, что обеспечивает повышение сохранности поголовья в первые десять дней после комплектации группы и увеличение среднесуточных привесов.

6. СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Беркович А.М., Бузлама В.С., Мещеряков Н.П., Бузлама С.В. Лигфол – новый адаптоген стресс-корректор. // Материалы международной научно-практической конференции «Новые энтеросорбенты и фармакологически активные вещества и их применение в ветеринарии и животноводстве», Троицк, 26-27 июня 2002 г. – Троицк, 2002. – С. 13-14.
2. Бузлама С.В. Результаты практического применения адаптогена стресс-корратора лигфола на группе поросят пиг-балия. // Материалы междуна-

родной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях», Воронеж, 23-25 сентября 2002 г. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2002. – С. 151-152.

3. Бузлама С.В., Ермакова Т.И. Сравнение токсического действия лигфола при разных способах введения. // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях». Воронеж, 23-25 сентября 2002 г. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2002. – С. 152-154.

4. Бузлама С.В., Мешков А.В. Влияние лигфола на глубокосупоросных свиноматок. // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях». Воронеж, 23-25 сентября 2002 г. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2002. – С. 154-155.

5. Беркович А.М., Бузлама В.С., Мещеряков Н.П., Бузлама С.В. Лигфол – адаптоген стресс корректор нового поколения для улучшения здоровья и резистентности мелких домашних животных. // Материалы Первой региональной конференции практикующих ветеринарных врачей. «Болезни мелких домашних животных», Воронеж, 18 сентября 2003 г. – Воронеж, 2003. – С. 56-58.

Подписано в печать 28.10.2003. Формат 60x84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Тираж 100 экз. Заказ №237

Издательство «Кварта». Лицензия ЛР №065143.
394077, Воронеж-77, а/я 90.
Тел.: (0732) 74-97-65, 75-55-44.

2003-A
18241

18241