



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104971** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)

**A61K 31/683** (2006.01)

**A61K 31/07** (2006.01)

**A61K 31/355** (2006.01)

**A61P 37/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 05678</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Мельничук Дмитро Олексійович (UA), Грищенко Вікторія Анатоліївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>30.04.2013</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2014</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>UA 86516 C2; 14.09.2007 UA 78306 C2; 15.03.2007 UA 91139 C2; 25.06.2010 UA 91140 C2; 25.06.2010 SU 1289440 A1; 15.02.87</b>
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2014, Бюл.№ 6</b>		

## (54) СПОСІБ ІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ПРИ ІМУНОДЕФІЦИТНОМУ СТАНІ ОРГАНІЗМУ ТВАРИН

### (57) Реферат:

Винахід належить до ветеринарії та імунології, зокрема до способів стимулювання проліферативних процесів в органах імуногенезу при імунодефіцитному стані організму тварин. Спосіб імуномодуляції включає пероральне введення тваринам 0,7-0,9 % розчину ліпосомальної форми БАД із розрахунку 0,6-0,8 мл на 1 кг маси тіла 2 рази на добу щоденно впродовж 30 діб.

UA 104971 C2



Винахід належить до ветеринарії та імунології, зокрема до способів стимулювання проліферативних процесів в органах імунотенезу при імунотеніфіцитному стані організму тварин.

Відомий спосіб (Верткін А. Л. Применение эссенциальных фосфолипидов в современной клинике: метод. рекоменд. / Верткін А.Л. - М, 2000. - 89 с; Кунц Э. "Эссенциальные" фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) / Э. Кунц, К.-Й. Гундерманн, Э. Шнайдер // Терапевтический архив. - 1994. - Т. 66, № 2. - С. 66-72), який полягає у пероральному (допускається внутрішньовенно) введенні препарату есенціале-форте у дозі від 900 до 1800 мг/добу (по 2 капсули тричі на добу) впродовж одного місяця.

Недоліком способу є необхідність у тривалому застосуванні пацієнтам препарату есенціале-форте. Помітний ефект відмічається після 3-місячного курсу лікування, але його необхідно підтримувати роками, що неможливо у тваринництві, де тварин часто переводять у різні технологічні групи. Це створює практичні складності при їх ветеринарному обслуговуванні, а також економічно не рентабельно.

Відомий спосіб (патент № 86516, МПК А61К 35/20, А23К 1/00. Ветеринарна біологічно активна добавка ліпосомальної форми та спосіб репаративної терапії в гепатології / Мельничук Д. О., Грищенко В. А., Литвиненко О. М.; опубл. 27.04.2009, бюл. № 8), що передбачає застосування ліпосомальної форми БАД FLP-MD в якості препарату гепатопротекторної та гепаторегенеруючої дій у гепатології для профілактики та лікування гепатитів і гепатозів різної етіології у тварин, що передбачає пероральне введення ліпосомальної форми 0,7 0,9 % розчину БАД (фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е) вполюють один раз на добу в дозі 0,9-1,4 мл на 1 кг маси тіла при мінімальному терміні застосування від 3 тижнів до 3 місяців.

Недоліком способу є те, що мінімальний термін застосування БАД для отримання терапевтичного ефекту становить від 3 тижнів до 3 місяців. Насамперед, це пов'язано з недостатньою кратністю введення БАД упродовж доби. Одноразове застосування тваринам БАД протягом доби не дозволяє підтримувати належну концентрацію її діючих речовин у крові, що знижує клінічний ефект і пролонгує терміни застосування. Крім того, недоліком є обмеженість у показаннях щодо застосування способу (гепатологія) та відсутність даних, які б свідчили про імуномодулюючі властивості ліпосомальної форми БАД FLP-MD і можливість її застосування для усунення імунотеніфіцитного стану організму як окремої нозологічної форми, в тому числі при первинних імунологічних розладах в організмі тварин.

В основу винаходу поставлене завдання одержати високий лікувально-профілактичний ефект за зміни способу імуномодуляції при імунотеніфіцитному стані організму тварин шляхом застосування ліпосомальної форми БАД FLP-MD тваринам з імунотеніфіцитним станом організму, яка здатна стимулювати перебіг репаративних процесів у пошкоджених клітинах імунокомпетентних органів, підвищувати резистентність організму шляхом ефективного відновлення структурно-функціонального стану патологічно змінених мембранних систем і тісно взаємопов'язаних з ними імуних процесів.

Поставлена винаходом задача досягається тим, що спосіб імуномодуляції при імунотеніфіцитному стані організму тварин, який включає пероральне застосування ліпосомальної форми 0,7-0,9 % розчину БАД (фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е), згідно винаходу тваринам вводять БАД із розрахунку 0,6-0,8 мл на 1 кг маси тіла, 2 рази на добу, щоденно, впродовж 30 діб.

Спосіб імуномодуляції при імунотеніфіцитному стані організму тварин характеризується тим, що застосування тваринам з експериментальним імунотеніфіцитом ліпосомальної форми БАД у дозі 0,6-0,8 мл на 1 кг маси тіла двічі на добу впродовж 30 діб сприяє більш швидкому відновленню маси тимуса і тимусного індексу та збереженню маси селезінки на рівні інтактних тварин, пригнічує рівень апоптозу спленоцитів, покращує стан Т-ланки імунної системи (за рахунок збереження ендокринної функції тимуса та більш швидкого відновлення кількості Т-лімфоцитів), підвищує рівень природних кілерів (кількість великих гранулярних лімфоцитів) та стимулює відновлення гематологічних показників.

Компоненти ліпосомальної форми БАД FLP-MD характеризуються мембранотропними властивостями, що обумовлює їх вплив на структурно-функціональний стан уражених клітин імунокомпетентних органів та інтенсивність і спрямування імуномодулюючих процесів в організмі тварин при розвитку імунотеніфіцитного стану.

Дослідження проводили на лабораторних мишах лінії СВА, одержаних від здорових особин. Використовували 120 здорових особин (самиць) з масою тіла (18-20 г), які досягли статевої зрілості на момент початку дослідів.

Досліджували вплив запропонованого нами способу застосування ліпосомальної форми БАД на ендокринну функцію тимуса і показники, що характеризують стан імунної системи та гематологічні показники тварин з експериментальним імунодефіцитом.

Для моделювання експериментальної імуносупресії мишам лінії СВА внутрішньочеревинно вводили циклофосфан в дозі 200 мг/кг маси тіла.

Для проведення досліджень використовували терапевтичну дозу 0,7-0,9 % розчину ліпосомальної форми БАД, яку вводили тваринам перорально із розрахунку 0,6-0,8 мл на 1 кг маси тіла 2 рази на добу щоденно, впродовж 30 діб.

Тварин брали в експеримент на 3-, 8-, 15- та 30-у добу після ін'єкції ЦФ. Мишей зважували, декапітували під етерним наркозом, відбирали кров для дослідження та зважували органи (тимус, селезінку). Визначали абсолютну масу лімфоїдних органів, тимусний та селезінковий індекси: відношення маси органу (мг) до маси тіла (г), підраховували кількість лейкоцитів та виводили лейкограму периферичної крові, визначали абсолютну та відносну кількість лімфоїдних клітин у тимусі та селезінці. Вміст Т-лімфоцитів у периферичній крові тварин визначали методом спонтанного розеткоутворення (Е-РУК), який заснований на наявності рецепторів на поверхні Т-клітин у мишей до еритроцитів кроля. У мазках, фарбованих за Романовським-Гімзою, визначали кількість великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ), які являють собою морфологічний субстрат NK- і К-клітин. Ендокринну функцію тимуса оцінювали за титром ТСФ.

Дослідження рівнів спонтанного апоптозу і проліферації лімфоїдних клітин органів імунної системи проводили за допомогою протокоцитометричного методу на приладі FACScan ("Becton Dickinson", USA), що обладнаний аргонним лазером з довжиною хвилі 488 нм, за програмою CellQuest для комп'ютерів Mac. Визначали індекс проліферативної активності (ІПА), шляхом поділу показника відносної кількості клітин проліферативного пулу у випадку спонтанної проліферації на показник відносної кількості клітин, що знаходяться в апоптозі. Для оцінки дольового вмісту клітин в основних фазах мітотичного циклу ( $G_{1/0}$ , S,  $G_2+M$ ), гістограми розподілу обробляли за допомогою спеціалізованої математичної програми Mod Fit LT 2.0 ("BDIS", USA) для комп'ютерів Mac.

Для проведення досліджень формували 4 групи мишей по 12 мишей-самиць: 1 група - інтактні (контрольна група); 2 група - інтактні тварини, які отримували ліпосомальну форму БАД; 3 група - тварини з експериментальним імунодефіцитом; 4 група - тварини з експериментальним імунодефіцитом, які отримували ліпосомальну форму БАД.

Результати дослідження щодо впливу ліпосомальної форми БАД на загальний стан органів імунної системи мишей лінії СВА з експериментальним імунодефіцитом подано в табл. 1.

Як видно із цих даних, введення ЦФ викликає суттєве зменшення маси тимуса і селезінки у піддослідних мишей. Так, на 3 добу після ін'єкції ЦФ, тимус зменшується в 3,6, а селезінка - у 1,3 разу. У мишей контрольної групи, які отримували тільки ЦФ, відбувається поступове відновлення цих показників і через 30 діб вони вже не відрізняються від таких у інтактних тварин. Зміну маси лімфоїдних органів в цій групі тварин також відображають і їх індекси, особливо тимусний. Ведення ліпосомальної форми БАД інтактним тваринам не змінювало досліджувані показники. У тварин, які отримували БАД і ЦФ, також відбувається зменшення маси тимуса на 3-8 добу спостереження, але вже через 15 діб вона не відрізняється від такої в контрольній групі. На відміну від тимуса, маса селезінки тварин цієї групи не змінюється і залишається сталою впродовж всього експерименту.

Аналізуючи дані табл. 2, слід відмітити, що введення в організм тварин ЦФ вплинуло і на кількість клітин у лімфоїдних органах. На початку експерименту (3 доба) спостерігається суттєве зниження відносної та абсолютної кількості як тимоцитів, так і спленоцитів. Знижену кількість лімфоїдних клітин у тимусі виявляли впродовж всього експерименту, тоді як в селезінці їх відновлення відбувається вже на 15 добу спостереження. Введення ліпосомальної форми БАД суттєво не впливає на клітинність тимуса, але збільшує кількість спленоцитів у тварин дослідної групи на 3-8 добу,  $p < 0,05$ . Введення ліпосомальної форми БАД інтактним тваринам не викликає змін досліджуваних показників.

Таким чином, пероральне введення ліпосомальної форми БАД у терапевтичній дозі не змінює загального стану досліджуваних органів імунної системи у інтактних мишей, а у тварин з експериментальним імунодефіцитом, у яких під впливом цитостатика відбулись суттєві зрушення в цих органах, сприяє більш швидкому відновленню маси тимуса з підвищенням тимусного індексу та збереженню маси селезінки на рівні інтактних тварин впродовж всього періоду спостереження.

Таблиця 1

Вплив застосування ліпосомальної форми БАД на загальний стан органів імунотенезу у мишей лінії СВА після введення в організм циклофосфану

Термін спостереження, доба	Показник				
	маса			індекси	
	тіла, г	тимуса, мг	селезінки, мг	тимусний	селезінковий
інтактні тварини					
	21,84±1,90	65,40±3,75	114,0±6,5	3,09±0,30	5,38±0,57
тварини, які отримували БАД FLP-MD (до введення ЦФ)					
	21,18±0,92	61,40±6,40	102,2±12,5	2,94±0,33	4,82±0,53
тварини, які отримували ЦФ					
3	21,95±2,06	18,00±4,81 <sup>*0</sup>	85,0±5,8 <sup>*</sup>	0,93±0,34 <sup>*0</sup>	3,78±0,23 <sup>*0</sup>
8	23,00±0,49	38,01±5,96 <sup>*0</sup>	115,0±7,4	1,05±0,25 <sup>*0</sup>	5,06±0,77
15	22,90±1,05	45,20±6,22 <sup>*</sup>	153,6±19,9	1,94±0,22 <sup>*0</sup>	6,86±1,20
30	23,05±1,07	56,25±11,64	146,3±24,8	2,4±0,4	6,38±1,44
тварини, які отримували ЦФ + БАД					
3	23,32±0,95	22,50±4,63 <sup>*0</sup>	148,0±27,6 <sup>1</sup>	0,99±0,25 <sup>*0</sup>	6,31±0,12
8	23,40±1,29	34,20±3,22 <sup>*0</sup>	148,0±17,76	1,49±0,19 <sup>*0</sup>	6,32±0,27
15	22,50±0,75	55,20±2,95	154,40±28,40	2,46±0,14	6,90±1,38
30	23,15±1,30	56,75±7,33	135,0±27,9	1,54±0,23	6,10±1,62

Примітки: \* - різниця статистично вірогідна в порівнянні з групою інтактних тварин,  $p < 0,05$ ;  
<sup>0</sup> - різниця статистично вірогідна в порівнянні з групою тварин, які отримували БАД,  $p < 0,05$ ;  
<sup>1</sup> - різниця статистично вірогідна в порівнянні з групою тварин, які отримували циклофосфан,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

Вплив ліпосомальної форми БАД на кількість лімфоїдних клітин у тимусі та селезінці мишей лінії СВА після введення циклофосфану

Група тварин	Термін спостереження, доба	Кількість клітин у			
		тимусі		селезінці	
		10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup> /мг	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup> /мг
Інтактні		156,0±15,06	2,42±0,27	78,08±7,27	0,68±0,04
+ БАД		139,2±23,70	2,26±0,22	66,90±7,28	0,69±0,11
+ ЦФ	3	16,50±7,65 <sup>*0</sup>	0,77±0,32 <sup>*0</sup>	44,90±10,90 <sup>*</sup>	0,29±0,03 <sup>*0</sup>
	8	77,00±14,39 <sup>*0</sup>	2,10±0,35	31,68±12,66 <sup>*0</sup>	9,67±0,06
	15	38,60±5,68 <sup>*0</sup>	0,94±0,25 <sup>*0</sup>	72,40±5,56	0,48±0,05
	30	37,00±8,66 <sup>*0</sup>	0,94±0,09 <sup>*0</sup>	68,88±14,65	0,48±0,03 <sup>*</sup>
+ ЦФ + БАД	3	14,0±3,6 <sup>*0</sup>	0,69±0,20 <sup>*0</sup>	76,00±2,16 <sup>1</sup>	0,53±0,03 <sup>*</sup>
	8	104,8±13,76 <sup>*</sup>	2,19±0,56	60,26±5,79 <sup>1</sup>	0,54±0,08
	15	38,60±5,67 <sup>*0</sup>	0,94±0,25 <sup>*0</sup>	72,40±5,76	0,48±0,05 <sup>*</sup>
	30	40,00±4,55 <sup>*0</sup>	0,77±0,14 <sup>*0</sup>	61,22±13,89	0,63±0,10

Примітки: \* - різниця статистично вірогідна порівняно з групою інтактних тварин,  $p < 0,05$ ;  
<sup>0</sup> - різниця статистично вірогідна порівняно з групою тварин, які отримували БАД,  $p < 0,05$ ;  
<sup>1</sup> - різниця статистично вірогідна порівняно з групою тварин, які отримували ЦФ,  $p < 0,05$ .

Дані впливу ліпосомальної форми БАД на ендокринну функцію тимуса мишей, що отримували ЦФ, подано в табл. 3. Встановлено, що тигр ТСФ у інтактних тварин становить 1:8-1:16, а введення таким тваринам ліпосомальної форми БАД посилює ендокринну функцію тимуса в 2 рази. ЦФ викликає пригнічення ендокринної функції залози, в результаті чого її гормон на 3-тю добу після ін'єкції в циркуляції не визначається. Далі йде поступове відновлення ендокринної функції тимуса, але й через 30 діб рівень його гормонів залишається зниженим в 1,5-2,0 рази в порівнянні з таким у інтактних тварин. Призначення ліпосомальної форми БАД

таким тваринам сприяє збереженню ендокринної функції тимуса впродовж всього періоду спостереження на рівні інтактних тварин.

Таблиця 3

Титр ТСФ\* у тварин різних груп

Група тварин	Доба після введення циклофосфану			
	3	8	15	30
	ТСФ, Log <sub>2</sub> титра			
+ ЦФ	0	1:2	1:4	1:4
+ ЦФ + БАД	1:8	1:16	1:32	1:32

Примітки: \* ТСФ визначали в пулі сироваток від 5-6 тварин. Титр ТСФ у інтактних тварин 1:16, у нормальних тварин, які отримували ліпосомальну форму БАД - 1:64.

5 Гормони тимуса відіграють важливу роль у регуляції дозрівання та диференціювання Т-лімфоцитів, нами було досліджено вплив ліпосомальної форми БАД на їх кількість у мишей лінії СВА з імунодефіцитом. Дані експерименту представлено в табл. 4.

10 Встановлено, що введення ЦФ призводить до зниження кількості Т-клітин у периферичній крові тварин. Абсолютне число цих клітин суттєво знижується впродовж 3-15 діб спостереження і лише на 30 добу збільшується до їх кількості у інтактних тварин. Відновлення абсолютної кількості Е-РУК під впливом ліпосомальної форми БАД відбувається значно швидше (вже на 8 добу). Застосування БАД сприяє також утримувannya кількості ВГЛ на більш високому рівні у тварин упродовж всього періоду спостереження.

15 Таким чином, введення БАД посилює ендокринну функцію тимуса в нормі та в умовах імунодефіцитного стану, сприяє більш швидкому відновленню кількості Т-лімфоцитів та підвищенню кількості ВГЛ у мишей з експериментальним імунодефіцитом.

Далі було досліджено вплив ліпосомальної форми БАД на гематологічні показники тварин з експериментальним імунодефіцитом.

Таблиця 4

Вплив ліпосомальної форми БАД на кількість Т-лімфоцитів та ВГЛ у периферичній крові мишей лінії СВА, що отримували циклофосфан

Група тварин	Одиниці вимірів	Термін після введення циклофосфану, доба			
		3	8	15	30
Т-лімфоцити (Е-РУК)					
Інтактні	%	9,20±1,01	-	-	-
	×10 <sup>9</sup> /л	0,377±0,084	-	-	-
+ БАД	%	8,20±1,49	-	-	-
	×10 <sup>9</sup> /л	0,335±0,013	-	-	-
+ ЦФ	%	7,630±0,076	9,75±1,50	9,0±0,9	9,88±0,49
	×10 <sup>9</sup> /л	0,076±0,019 <sup>0</sup>	0,2,13±0,024* <sup>0</sup>	0,213±0,025* <sup>0</sup>	0,390±0,098
+ ЦФ + БАД	%	6,63±0,69	10,5±1,5	8,4±0,6	7,75±1,18
	×10 <sup>9</sup> /л	0,093±0,003* <sup>0</sup>	0,383±0,084	0,348±0,055	0,363±0,063
ВГЛ					
Інтактні	%	1,38±0,38	-	-	-
	×10 <sup>9</sup> /л	0,039±0,090	-	-	-
+ БАД	%	2,50±0,87	-	-	-
	×10 <sup>9</sup> /л	0,057±0,018	-	-	-
+ ЦФ	%	1,38±0,38	1,63±0,24	2,30±0,77	1,13±0,31
	×10 <sup>9</sup> /л	0,039±0,003	6,112±0,030	0,092±0,019	0,075±0,028

20

Продовження таблиці 4

+ ЦФ + БАД	%	2,50±0,87	2,40±0,19 <sup>1</sup>	3,10±0,89	2,25±0,48
	×10 <sup>9</sup> /л	0,056±0,018	0,175±0,013	0,172±0,032 <sup>1</sup>	0,165±0,030

Примітки: \* - різниця статистично вірогідна порівняно з групою інтактних тварин, p&lt;0,05;

<sup>0</sup> - різниця статистично вірогідна порівняно з групою тварин, які отримували ліпосомальну форму БАД FLP-MD, p<0,05.

Встановлено, що БАД не викликає кількісних змін цих показників у інтактних тварин. За умов експериментального імунodefіциту кількість еритроцитів на 3 добу після введення ЦФ суттєво не відрізняється від такої у інтактних тварин та таких, що отримували тільки ліпосомальну форму БАД. У групі тварин, яким вводили ЦФ і БАД цей показник характеризується більш високими значеннями впродовж всього експерименту.

Крім того, у мишей лінії СВА під впливом ЦФ відбувається зменшення загальної кількості лейкоцитів та зрушення в лейкограмі, які характеризуються збільшенням кількості сегментоядерних гранулоцитів та моноцитів за рахунок зменшення кількості лімфоїдних клітин у периферичній крові. Пероральне введення таким тваринам ліпосомальної форми БАД сприяє відновленню лейкограми у мишей з експериментальним імунodefіцитом та не викликає її змін у інтактних тварин.

Дослідження впливу ліпосомальної форми БАД на апоптоз та проліферативну активність лімфоїдних клітин тимуса і селезінки представлено в табл. 5. Так, введення ЦФ супроводжується деяким підвищенням проліферативної активності тимоцитів на 3 добу спостереження та зменшенням кількості клітин у стадії апоптозу на 8 добу після введення ЦФ. ІПА були в межах від 1,83±0,38 до 4,31±1,33. Водночас в групі тварин з експериментальним імунodefіцитом частка проліферуючих спленоцитів зменшується і набуває мінімальних значень на 15 добу спостереження. При цьому рівень апоптозу підвищується в 2-3 рази порівняно з інтактними тваринами, які отримували або не отримували ліпосомальну форму БАД. ПІЛ при цьому суттєво знижується, p<0,05. Введення ліпосомальної форми БАД цим тваринам лише впливає на кількість спленоцитів, що знаходяться в стадії апоптозу, та суттєво зменшує цей показник до рівня в інтактних тварин, внаслідок чого ІПА також знижується (до 3,02±0,22) порівняно з інтактними тваринами. Проте його значення залишаються вищими за такі в групі тварин з ЦФ на 3-по добу спостереження.

Таким чином, введення в організм тварин ліпосомальної форми БАД не змінює перебіг проліферації та апоптозу в лімфоїдних клітинах органів імунної системи інтактних тварин. Застосування ліпосомальної форми БАД мишам з експериментальним імунodefіцитом пригнічує розвиток апоптичних процесів у лімфоїдних клітинах селезінки цих тварин.

Таблиця 5

Вплив застосування БАД на перебіг проліферації та апоптозу лімфоїдних клітин тимуса і селезінки у піддослідних тварин

Група тварин	Термін спостереження, доба	Тимоцити			Спленоцити		
		% клітин, що знаходяться в стадії			% клітин, що знаходяться в стадії		
		апоптозу	проліферації	ІПА	апоптозу	проліферації	ІПА
Інтактні		12,67±2,06	21,79±5,90	1,71±0,33	3,62±0,38	26,85±1,51	7,72±0,84
+ БАД		14,45±2,29	19,31±1,64	1,60±0,32	4,42±0,24	26,56±0,49	6,34±0,39
+ ЦФ	3	8,52±1,93	29,37±3,51 <sup>0</sup>	4,31±1,33	11,89±1,40 <sup>*0</sup>	22,45±3,77	1,98±0,38 <sup>*0</sup>
	8	6,55±0,87 <sup>0</sup>	25,32±3,32	4,06±0,69 <sup>0</sup>	10,74±1,370	22,85±1,29	2,61±0,45 <sup>*0</sup>
	15	10,0±1,12	16,80±1,52	1,83±0,38	7,24±0,59*	21,90±0,62*	3,21±0,32 <sup>*0</sup>
	30	5,35±1,67 <sup>*0</sup>	28,04±1,24 <sup>0</sup>	4,92±1,94	3,76±0,50	29,16±1,99	8,03±0,14 <sup>0</sup>

Продовження таблиці 5

+ ЦФ + БАД	3	4,07±0,65* <sup>0</sup>	27,97±0,11 <sup>0</sup>	7,32±1,11 <sup>0</sup>	4,74±0,38 <sup>1</sup>	14,41±1,85* <sup>0</sup>	3,02±0,22* <sup>01</sup>
	8	7,19±0,51 <sup>0</sup>	23,73±1,51	3,33±0,34 <sup>0</sup>	9,56±1,12* <sup>0</sup>	22,96±2,37	2,59±0,52* <sup>0</sup>
	15	14,61±1,44	16,39±1,85	1,19±0,23	6,14±0,59* <sup>0</sup>	24,87±1,17	4,08±0,39* <sup>0</sup>
	30	6,42±1,10 <sup>0</sup>	22,64±2,32	4,36±1,63	8,44±3,19	30,86±1,24 <sup>0</sup>	4,85±1,06* <sup>1</sup>

Примітки: \* - різниця статистично вірогідна порівняно з групою інтактних тварин,  $p < 0,05$ ;

<sup>0</sup> - різниця статистично вірогідна порівняно з групою тварин, які отримували БАД,  $p < 0,05$ ;

<sup>1</sup> - різниця статистично вірогідна порівняно з групою тварин, які отримували циклофосфан,  $p < 0,05$ .

У результаті проведених досліджень встановлено, що імунодефіцит, змодельований введенням 200 мг/кг ЦФ мишам лінії СВА, супроводжується зменшенням маси тимуса й селезінки, кількості лімфоїдних клітин в цих органах імунної системи, зниженням ендокринної функції тимуса та абсолютної кількості Т-лімфоцитів у периферичній крові тварин, а також зміною гематологічних показників. Пероральне введення ліпосомальної форми БАД тваринам з експериментальним імунодефіцитом прискорює відновлення маси тимуса і тимусного індексу та сприяє збереженню маси селезінки на рівні інтактних тварин впродовж всього періоду спостереження, пригнічує рівень апоптозу спленоцитів, покращує стан Т-ланки імунної системи (за рахунок збереження ендокринної функції тимуса та більш швидкого відновлення кількості Т-лімфоцитів), підвищує рівень природних кілерів (кількість ВГЛ) та забезпечує нормалізацію гематологічних показників.

Застосування зазначеного способу тваринам з імунодефіцитом прискорює відновлення маси тимуса і тимусного індексу та сприяє збереженню маси селезінки на рівні інтактних тварин, пригнічує рівень апоптозу спленоцитів, покращує стан Т-ланки імунної системи за рахунок збереження ендокринної функції тимуса та більш швидкого відновлення кількості Т-лімфоцитів, підвищує рівень природних кілерів і забезпечує нормалізацію гематологічних показників.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб імуномодуляції при імунодефіцитному стані організму тварин, який включає пероральне введення 0,7-0,9 % розчину фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е, який відрізняється тим, що тваринам при імунодефіцитному стані організму вводять розчин із розрахунку 0,6-0,8 мл на 1 кг маси тіла, 2 рази на добу щоденно впродовж 30 діб.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601