



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **12954** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 39/085

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АМІКСИНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕОНАТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОДНЯКУ ТВАРИН

1

2

(21) u200506871

(22) 12.07.2005

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Головка Анатолій Миколайович, Ушкалов Валерій Олександрович, Кольчик Олена Володимирівна, Романько Марина Євгенівна, Гіхер Зоя Олександрівна, Скрипник Валерій Григорович

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ БІОТЕХНОЛОГІЙ І ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

(57) Застосування аміксину для профілактики неонатальних інфекційних захворювань молодняку тварин з синдромами ураження шлунково-кишкового і респіраторного трактів.

Корисна модель, що передбачається, відноситься до ветеринарної медицини, зокрема до способів профілактики інфекційних шлунково-кишкових і респіраторних захворювань молодняку тварин, зумовлених асоційованою дією патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Інфекційні захворювання новонароджених тварин представляють суттєву загрозу тваринництву і перебігають на фоні імунodefіцитів різного генезу [Апатенко В.М. Смешанные инфекции сельскохозяйственных животных. - К.: Урожай, 1990. - 176с.]. В цих випадках в схемах комплексної терапії і профілактики, з метою підвищення рівня резистентності застосовують біологічно-активні речовини, імуностимулятори, тощо.

Існують імуностимулятори, які використовують для підвищення імуногенності вакцин: "Иммуностимулятор" [Авторское свидетельство SU №1369043 А1, Опубл. 12.06.85], "Способ повышения резистентности молодняку сельскохозяйственных животных" [Авторское свидетельство SU №1561271 А1, Опубл. 04.08.80], "Иммуномодулирующее средство" [Авторское свидетельство SU №1787438 А1, Опубл. 15.01.93. Бюл. №2], "Средство, проявляющее иммунологическую активность" [Авторское свидетельство SU №1821207, Опубл. 15.06.93. Бюл. №22].

Проте за допомогою вказаних засобів неможливо попередити розвиток захворювань у новонароджених тварин, що перебігають з ознаками ураження шлунково-кишкового і респіраторного трактів.

Прототипом може бути "Противовирусный препарат "Амиксин" и способ его получения" [RU

№2141314 С1 от 20.11.1999], його застосовують в медичній практиці, як противірусний засіб для профілактики та лікування вірусних захворювань, які викликають ДНК і РНК віруси. Аміксин - низькомолекулярна синтетична сполука ароматичного ряду, яку відносять до класу флуоренонів. Цей препарат індукуює синтез інтерферону як першого (α , β), так і другого (γ) типів (час максимальної відповіді 10-18 годин), активує макрофаги, стимулює ангитілоутворення, пригнічує репродукцію вірусів різних родин. Після перорального задавання Аміксин швидко адсорбується з шлунково-кишкового тракту. Найменша концентрація препарату спостерігається в плазмі крові, найбільша - в печінці, селезінці. Основний шлях виведення - екскреція з калом. В медичній практиці застосовують для лікування вірусних гепатитів А, В, С, герпетичної інфекції, цитомегаловірусної інфекції, у складі комплексної терапії інфекційно-алергічних і вірусних енцефаломієлітів, у складі комплексної терапії урогенітального і респіраторного хламідіозу, для лікування та профілактики грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Недоліком даного рішення є те, що за допомогою вказаного способу не можливо попередити розвиток захворювань у молодняку тварин, що обумовлюються дією асоційованого етіологічного фактора (переважно бактеріальної природи) та супроводжуються ураженням шлунково-кишкового і респіраторного трактів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб застосування Аміксину для профілактики неонатальних інфекційних захворювань молодняку тварин, обумовлених дією асоційова-

(19) **UA** (11) **12954** (13) **U**

ного етіологічного фактора, що включає формування груп новонароджених тварин за принципом аналогів, у 1-10-денному віці з метою профілактики розвитку захворювань тваринам застосовують Аміксин перорально в дозі 10-30мг на 1кг живої маси, причому для досягнення максимальної профілактичної ефективності препарат вводять повторно в тій же дозі через 5 діб після першої давнки.

Порівняльний аналіз з відомими технічними рішеннями в галузі ветеринарної медицини дозволяє зробити висновок, що в способі "Застосування Аміксину для профілактики неонатальних інфекційних захворювань молодняку тварин" використовуються властивість Аміксину до індукції інтерферону та підвищення рівня резистентності у тварин, що відповідає критеріям "новизна" та "суттєві ознаки".

Приклад 1

Визначення ефективної профілактичної дози Аміксину на поросятах. В неблагополучному щодо масових шлунково-респіраторних хвороб поросят господарстві, в результаті проведених комплексних лабораторних досліджень було встановлено, що збудником масових захворювань поросят являвся асоційований етіологічний фактор, а саме - умовно-патогенні мікроорганізми які належали до родів *Escherichia*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*. З метою визначення оптимальної профілактичної дози в господарстві було сформовано 7 груп тварин по 25 поросят в кожній, яким досліджуваний препарат (Аміксин) вводили внутрішньом'язово і перорально в різних дозах, двократно з інтервалом 5 діб: орально (1-3 групи) і внутрішньом'язово (4-6 групи) в дозах 10мг, 15мг, 20мг, 1мг, 2мг і 3мг відповідно, тварини 7 групи слугували інтактним контролем - Аміксин для профілактики не застосовувався. За дослідними тваринами вели спостереження протягом 26 діб (до відлучення від свиноматок).

Результати досліджень показали, що оптимальною профілактичною дозою для попередження захворювань поросят в напруженій епізоотичній ситуації є 20мг дворазово з інтервалом 5 діб при пероральному введенні (табл.1).

Приклад 2

Випробування ефективності застосування Аміксину з метою лікування і профілактики неонатальних захворювань поросят, обумовлених асоційованою дією збудників (ешерихій, сальмонел, протеїв, клебсієл, стафілококів, стрептококів, гемофіл, актинобацил, ін).

Аміксин застосовували з метою профілактики та лікування хворих поросят з ознаками діареї. Для проведення експерименту в господарстві було сформовано 4 групи поросят 10-добового віку тварин по 15 голів у кожній (n=60): перші дві групи (1, 2 група) - тварини з клінічними ознаками захворювання, а 3 та 4 - клінічно здорові поросята відповідно. Препарат Аміксин вводили перорально у наступних дозах: 1 групі - 20мг/голову; 2 групі - 40мг/голову; 3 групі - 20мг/голову; 4 група - контроль (інтактні тварини).

Поросяткам з 1 та 3-ї груп препарат вводили

двічі, 2-й - тричі з інтервалом 5 діб. Перед застосуванням препарату (1), а також після кожного введення (2, 3) від поросят відбирали проби крові. У стабілізованій гепарином (1:24) крові визначали фагоцитарну активність, у сироватці крові - визначали рівень антитіл у реакції аглютинації, рівень гетерофільних аглютинінів, активність лізоциму - турбідиметричним методом за Перрі Х., вміст загального білка - рефрактометричним методом, серомукоїдів - спектрофотометричним методом за Веймером та Мошиним, математичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Excel (табл. 2). Активність лізоцима плазми поросят 1-ї і 2-ї груп до застосування препарату дорівнювала 21,00 та 19,34%, а після двократного застосування його в дозі 20мг/голову її показник підвищився у 2,5 рази, а в дозі 40мг/голову - у 2,8 рази відповідно, в порівнянні з контролем, де відбувалося зниження цього показника з 25,00 до 20,46%. Застосування Аміксину сприяло підвищенню функціональної активності нейтрофілів на 25%, тобто з 64,65 і 74,54% до 90,52 і 91,78% відповідно. У хворих тварин 4-ї групи (контроль) відбувалося зниження цього показника на 3,3%. Застосування препарату хворим тваринам 1-ї та 2-ї груп у дозах 20 і 40мг/голову обумовлювало зниження рівня загального білка, який до введення Аміксину відповідно складав - 60,54 та 61,90г/л, що на 10% було вище контрольних значень (51,26г/л); після другого введення показник загального білка у дослідних тварин залишався на зниженому рівні та складав 50,38г/л. В контрольній групі тварини захворіли на 3-й день від початку експерименту (в їх крові значення загального білка зростали з 51,26 до 62,90г/л відповідно).

Рівень імуносупресорних білків-серомукоїдів значно знижувався після кожного введення препарату. У хворих тварин 1-ї та 2-ї груп рівень цих білків до застосування препарату досягав 2,38 та 3,30мг/мл відповідно, знижуючись у дослідному до 0,90 та 0,92мг/мл відповідно (у середньому на 37%). У контрольних тварин концентрація мукопротеїнів, навпаки, зростала у 1,64 рази відносно її початкового значення. Рівень антитіл до ешерихіозних антигенів, які входили до складу вакцини, яку застосовували в господарстві, у реакції аглютинації підвищувався у дослідних тварин 1-3 груп після 2-го введення Аміксину і складав відповідно - 8,2, 8,4 і 8,2 \log_2 проти 6,8 \log_2 у контролі (4 група); рівень гетерофільних аглютинінів в сироватці крові дослідних тварин також підвищувався протягом періоду застосування препарату, у середньому в 2,0 рази проти незначного його зниження протягом досліду в контролі.

Приклад 3

Аналіз одержаних результатів. З отриманих даних виявляється, що під впливом Аміксину в крові дослідних тварин активуються макрофаги, тобто препарат обумовлює стимулюючу дію на функціональну активність нейтрофілів, завдяки чому збільшується секреція лізосомних ферментів. Так, при введенні препарату перорально у різних дозах визначено у поросят всіх дослідних груп (1-3) підвищення фагоцитарної активності, рівня гетерофільних аглютинінів, активності лізоциму,

зниження кількості загального білку та мукопротеїнів (білків-імуносупресорів). Також у сироватці крові дослідних тварин реєструвалося підвищення рівня антитіл до антигенів, які входять до складу вакцини. Необхідно підкреслити, що застосування Аміксину хворим тваринам, позитивно впливало на показники, що характеризують резистентність тварин, проте не забезпечувало одужання.

Застосування Аміксину профілактичною метою клінічно здоровим тваринам у дозі 20мг/голову, обумовлювало підвищення лізоцимної активності на 30%, тобто перед його введенням її активність складала 31,86%, а після - 61,50% відповідно. Фагоцитарна активність в крові цих тварин підвищувалась на 10%, рівень гетерофільних аглютининів значно зростав (до 5,4 Ig₂) та титру антитіл у реакції аглютинації (до 8,2 Ig₂).

Таким чином, застосування Аміксина поросят-аміксин сприяло зростанню в їх крові рівня антитіл до антигенів вакцинних штамів, рівня гетерофільних аглютининів, лізоцимної і фагоцитарної активностей та зниженню концентрації білків-мукопротеїнів і загального білка, що обумовлює високий профілактичний ефект при масових захворювань поросят. Даний ефект позитивного впливу Аміксину на стан імунної резистентності організму дослідних тварин може бути зумовлено тим, що цей препарат стимулює функціонування стовових клітин кісткового мозку та стримує розвиток імунодепресивного стану. У групі тварин, де Аміксин застосовувався з метою профілактики, захворювання тварин не реєстрували, проте як у контрольній групі захворюваність складала 100%.

Застосування Аміксина з метою профілактики

інфекційних захворювань поросят з симптомами ураження шлунково-кишкового і респіраторного трактів є доцільним і патогенетично обґрунтованим. Ці дані можуть бути науковою підставою для створення комплексних лікувально-профілактичних заходів при інфекційних хворобах молодняку.

Приклад 4

Випробування Аміксину з метою профілактики інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту, зумовленого дією асоційованого етіологічного фактора. Для визначення профілактичної ефективності Аміксину при шлунково-кишкових та респіраторних захворюваннях асоційованої етіології в неблагополучному господарстві було сформовано 2 групи клінічно здорових поросят-аналогів (по 300 поросят в групі) 5-денного віку; тваринам дослідної групи препарат вводили в дозі 20мг/кг, дворазово з інтервалом 5 діб Тваринам контрольної групи аміксин не застосовували. За дослідними тваринами вели спостереження протягом 26 діб (до відлучення від свиноматок), обліковуючи випадки захворювання і загибелі дослідних тварин. За період спостереження дворазове застосування препарату поросят-аміксин забезпечило високий профілактичний ефект - захворіло лише 15 тварин (5%), в той же час в контрольній групі рівень захворюваності складав 78,3% (захворіло 235 поросят). Застосування Аміксину забезпечує попередження тварин від розвитку інфекційних захворювань на 95%. Аналіз впливу препарату на організм тварин дозволяє рекомендувати широке застосування його з метою профілактики інфекційних захворювань у свинарстві.

Таблиця 1

Група тварин	Кількість тварин в групі	Спосіб введення	Доза препарату, мг	Захворіло, тварин
1	25	Оральнo	10	10 (40%)
2	25	Оральнo	15	6 (24%)
3	25	Оральнo	20	0
4	25	в/м	1	9 (36%)
5	25	в/м	2	7 (16%)
6	25	в/м	3	3 (12%)
7 Контроль	25	-	-	100%

Таблиця 2

Показник	Термін вибору проб	Група тварин			
		1 (Хворі + Аміксин 20мг/голова, двічі)	2 (Хворі + Аміксин 40мг/голова, тричі)	3 (Здорові + Аміксин 20мг/голова, двічі)	4 (Контроль)
1	2	3	4	5	6
Загальний білок, г/л	1	60,54±2,37	61,90±1,46	50,460±0,097	51,26±0,59
	2	50,38±0,08*	50,38±0,08*	50,38±0,08*	57,74±1,26
	3	50,38±0,08*	50,38±0,08*	50,38±0,08*	62,90±1,59
Лізоцимна активність, %	1	21,00±2,01	19,34±0,45	31,86±2,48	25,00±1,79
	2	35,95±1,30*	35,28±1,10*	46,76±1,03*	21,02±0,87
	3	53,96±1,55*	54,6±1,13*	61,50±0,92*	20,46±0,10
Фагоцитарна активність, %	1	64,65±0,96	74,54±0,73	81,16±0,88	74,26±1,00
	2	88,10±0,45*	88,70±1,33	84,60±1,11	71,70±0,78

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6
	3	90,52±0,49*	91,78±0,67*	91,38±0,73*	70,96±0,99
Мукопротеїни, мг/мл	1	2,38±0,22*	3,30±0,25*	1,420±0,058	1,520±0,097
	2	1,10±0,17	1,00±0,07	0,960±0,081	2,42±0,08
	3	0,90±0,11	0,92±0,07	0,840±0,081	2,50±0,089
Рівень гетеро- фільних аглю- тинінів, log ₂	1	2,80±0,20*	2,60±0,24	4,0	3,60±0,24
	2	4,0	4,20±0,20	5,2±0,2*	2,60±0,24
	3	4,20±0,20	4,40±0,24*	5,40±0,24*	2,60±0,24
Рівень антитіл в РА log ₂	1	4,60±0,24	5,0	5,2±0,2	4,8±0,2
	2	6,8±0,2	6,4±0,2	6,2±0,2	6,4±0,2
	3	8,2±0,2*	8,40±0,24*	8,2±0,2	6,8±0,2
Захворюваність (%)		100	100	0	100

*Примітка: - різниця значень показників крові дослідних тварин (1-3 групи) вірогідна при $p \leq 0,05$ відносно рівня значень відповідних показників у контролі (4 група).