



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45202 (13) A

(51) 7 A61D7/00, A61K31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ОБМІНУ РЕЧОВИН У МОЛОДНЯКА ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ ПРИ НІТРАТНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

1

2

(21) 2001064181

(22) 18 06 2001

(24) 15 03 2002

(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.

(72) Васів Ростислав Орестович, Гуфрій Дмитро Федорович

(73) ЛЬВІВСЬКА ДЕРЖАВНА АКАДЕМІЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ІМ. С.З. ГЖИЦЬКОГО

(57) 1 Спосіб корекції обміну речовин у молодняка великої рогатої худоби при нитратному наванта-

женні, який включає парентеральне використання як корегуючих препаратів вітамінів, який відрізняється тим, що молодняку великої рогатої худоби в початковій стадії токсикозу вводять внутрішньом'язово піридоксин гідрохлорид в дозі 0,0010-0,00233 г/кг живої маси на голову

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що піридоксин гідрохлорид вводять чотири рази на добу протягом двох діб у формі 5% розчину

Винахід належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема ветеринарної фармакології, а саме до способів знешкодження токсичної дії нітритів і нітратів на організм молодняка великої рогатої худоби внаслідок отруєння і може бути використаний в господарствах з різними формами власності, які вирощують молодняк великої рогатої худоби

Відомі способи лікування сільськогосподарських тварин при нитратному навантаженні [Использование сорбентов (КАУ-2 и БАУ-ФМ) при острых отравлениях жвачных нитратами / В.Б. Духницкий, Г.А. Хмельницкий, Д.М. Вовк, Н.Ф. Панько // Проблема азотистого метоболизма. Тез. докл. Межреспубликанской науч.-практ. Конф. Волгоград – 1990 – с. 20-21; Мазуркевич А.И. Пошкоджуючі фактори і адапційно-компенсаторні реакції в організмі великої рогатої худоби при експериментальному отруєнні нітратами і сечовиною. Автореф. дис. докт. вет. наук. 16.00.02 / Український державний аграрний університет – Київ 1993 – 35 с. 247; Методические указания по диагностике, профилактике и лечению отравлений сельскохозяйственных животных нитратами и нитритами / Д.Д. Попоз, В.И. Полякова, З.П. Скородинский, З.Г. Олейник // М. Колос, 1979 – 21 с.], в яких використовують різні біологічно активні речовини, які гальмують надходження токсичних нітратних сполук з шлунково-кишкового тракту в кров, сприяють виведенню нітратних сполук з організму, а також нейтралізують продукти порушеного обміну речовин і забезпечують видалення тварин, які отруїлися нітратними сполуками

Недоліком цих способів є мала ефективність виведення ксенобіотиків з організму у початковій стадії токсикозу

Найбільш близьким по суті до способу, що заявляється, є спосіб лікування жуйних при нітратних інтоксикаціях [Гуфрій Д.Ф., Гунчак В.М., Хомяк Р.И. Использование аскорбиновой кислоты жвачными при нитратных интоксикациях // Тез. докл. к 1-й Межвуз. науч.-практ. конф. "Новые фармакологические средства в ветеринарии" Ленинград, 1989, с. 133]. Відомий спосіб включає внутрішньовенне введення аскорбінової кислоти в дозі 0,03 г/кг, розчиненої у 200 мл 5%-ного розчину глюкози (внутрішньовенно) впродовж двох діб через кожні шість годин і забезпечує видужання 72% хворих тварин у завершальній стадії токсикозу. Спосіб базується на здатності аскорбінової кислоти прискорювати перебіг окисно-відновних процесів в організмі і сприяє перетворенню метгемоглобіну, що утворюється при отруєнні тварин нітратами, в гемоглобін у декомпенсаторній стадії токсикозу

Недоліком даного способу є недостатня активізація відновлювальних процесів під впливом аскорбінової кислоти у початковій стадії токсикозу, рівень метгемоглобіну знижується повільно, що послаблює ефективність корекції обміну речовин

Запропонований нами спосіб усуває вказані недоліки прототипу і забезпечує високу ефективність видужання тварин (до 83% від загальної кількості хворих). Заявлений спосіб прискорює видалення нітратів і нітритів із сечею хворих тварин під дією вітаміну В₆. Таким чином, запропонований

(13) A
45202
(11)
UA
(19)

спосіб сприяє корекції відновлювальних процесів ще у початковій стадії нитратного навантаження, а це, у свою чергу, прискорює видужання хворих і потребує менших економічних затрат на їх лікування.

В основу винаходу поставлено завдання розробити ефективний спосіб корекції обміну речовин у молодняка великої рогатої худоби при нитратному навантаженні, простий та доступний у застосуванні, економічно вигідний для господарства, в якому він застосовується.

Технічний результат досягають шляхом введення піридоксину підрохлориду в дозі 0,0010 – 0,00233г/кг живої маси на голову у початковій стадії токсикозу. Піридоксин підрохлорид вводять чотири рази на добу протягом двох діб у формі 5% розчину. Початкова (компенсаторна) стадія триває 2 – 3 години, супроводжується стимуляцією парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, тимчасовою активацією кишечника (секреторної, ферментної та всмоктувальної), посиленої моторики органів травлення та розвитком діареї. Ефект зниження засвоєння нитратів, що надходили в організм бичків, і корекція обміну речовин у хворих тварин ще у початковій стадії розвитку токсикозу у заявленому способі обумовлена тим, що після введення бичкам піридоксину рівень нитратів і нитритів у крові значно зменшується через 3 години після нитратного навантаження, що спричиняє нормалізацію показників крові. Корекція показників крові під впливом піридоксину пояснюється тим, що піридоксин у формі піридоксаль-5-фосфату як складової частини коферментів, стимулює процеси декарбоксилювання і переамінування амінокислот. Крім того, піридоксин сприяє процесам виділення нитратів з сечею, що в свою чергу, зменшує навантаження організму ксенобіотиками, та викликає покращення корекції обміну речовин, як наслідок видужування тварин.

При проведенні патентного пошуку заявником знайдено технічне рішення [Гуфрій Д.Ф., Гунчак В.М., Хомяк Р.П. Использование аскорбиновой кислоты жвачными при нитратных интоксикациях // Тез докл. к 1-й Межвуз. науч.-практ. конф. "Новые фармакологические средства в ветеринарии". Ленинград, 1989, с. 133], яке містить найбільшу кількість суттєвих ознак, спільних із заявленим (використання для корекції обміну речовин молодняка великої рогатої худоби при нитратно-нитритному навантаженні парентерального введення вітамінів). Однак, наявність зазначених, спільних із прототипом ознак, є недостатня для отримання технічного результату, який забезпечує заявлений спосіб. Технічних рішень, які б за сукупністю ознак повністю співпадали із заявленим – не виявлено. Це дозволяє зробити висновок про відповідність заявленого технічного рішення критерію винаходу "новизна".

В патентній і науково-технічній літературі не знайдено технічних рішень, в яких були б описані відомості про ознаки, що відрізняють заявлений спосіб від прототипу і забезпечують досягнення технічного результату використання для корекції обміну речовин у молодняка великої рогатої худоби при нитратно-нитритному навантаженні вітаміну В₆ (піридоксину підрохлориду) в дозі 0,0010 –

0,00233г/кг живої маси, який вводять внутрішньом'язово у формі 5%-ного розчину протягом двох діб, чотири рази на добу з інтервалом шість годин у початковій стадії нитратного токсикозу.

Отже, заявлене технічне рішення не випливає явним чином з рівня техніки, що дозволяє зробити висновок про його відповідність критерію винаходу "винахідницький рівень".

Заявлений винахід належить до ветеринарної медицини, зокрема до ветеринарної фармакології, а саме до способів лікування молодняка великої рогатої худоби при нитратному навантаженні і може бути застосований у господарствах із різною формою власності, а тому відповідає критерію винаходу "промислова придатність".

Таким чином, заявлене технічне рішення є новим, промислово придатним, має винахідницький рівень, тобто відповідає усім умовам патентоспроможності винаходу відповідно до статті 7 розділу II "Закону України про охорону прав на винаходи і корисні моделі" № 1771 – III.

Реалізацію заявленого способу здійснюють таким чином в господарстві, де виявили початкову стадію отруєння нитратами, всьому поголів'ю тварин, підозрюваних у нитратно-нитритному навантаженні вводять внутрішньом'язово піридоксин підрохлорид (вітамін В₆) у формі 5%-ного розчину в кількості 0,0010 – 0,00233г/кг ж.м. Препарат вводять кожні шість годин протягом двох діб. Годівля і утримання тварин відповідно до прийнятої в господарстві технології.

Заявлений спосіб пропонується використовувати, як в індивідуальних фермерських господарствах, так і в колективних господарствах з різними формами власності.

Ефективність заявленого способу і його переваги перед відомим способом (прототип), у початковій стадії нитратного навантаження підтверджена прикладами контрольного виконання.

Приклад I. В лабораторних умовах Львівського державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок на лабораторних щурах вивчався вплив піридоксину на організм у компенсаторній стадії нитратного токсикозу. Для дослідів були відібрані 18 білих щурів-самців, з яких було сформовано 3 групи по 6 тварин у кожній за принципом аналогів за віком і вагою. Піддослідних щурів утримували в окремих клітках-секціях. Кожну групу – в окремій клітці. Годівля – однакова для всіх груп тварин. Першій групі – (контрольній) без нитратного навантаження через зонд вводили по 5мл дистильованої води на голову. Дослідним – другий і третій групи для здійснення нитратно-нитритного навантаження вводили через зонд по 5мл на щура нитрат натрію у дозі 0,5г NO₃/кг (у 5мл розчину 100мг нитрату натрію). Тваринам другої групи шість щурів (новий спосіб) через одну годину після введення нитрату натрію вводили внутрішньом'язово піридоксин 0,2мл 5% розчину на голову. Тваринам третьої групи шість щурів (прототип) вводили аскорбінову кислоту у дозі 0,5мл 5% розчину на голову у той же час провели декапітацію 3-х тварин у кожній групі, а других 3-х тварин через – 6 год. Від усіх піддослідних тварин і брали кров для дослідження. Як антикоагулянт використовували гепарин.

Показники	Контроль (середні показники до нпратного навантаження)	Після введення піридоксину Пропонований метод (дослідна група 2)		Після введення аскорбінової кислоти (прототип) (дослідна група 3)	
		Токсикоз через (год)		Токсикоз через (год)	
		3	6	3	6
Тригліцерин, ммоль/л	0,61 ±0,08	0,54±0,07*	0,56±0,06	0,52±0,66*	0,50±0,81
Холестерин загальний, мг%	387,4±12,3	369,3±12,3	375,1±12,0	355,3±11,9	345,4±12,1
Холестерин вільний, мг%	340,8±15,6	330,4±13,1	334,1±13,0	325,14±12,1*	334,6±13,8
Ліпіди загальні г/л	1 71±0,11	1,81 ±0,21	2,02±0 23 ¹¹	1,89±0,25	2,16±0 17*
АлАТ мккат/л	0,68±0,09	0,73±0,08*	0,71±0,07	0,82±0,08*	0,86±0,11
АсАТ мккат/л	0,81±0,03	0,89±0,21*	0,85±0,18	0,90±0,16*	0,94±0,16
Фосфатаза лужна, мккат/л	0,47±0,09	0,67±0,19*	0,71±0,18	0,71±0,8*	0,79±1,09
Сечовина млмоль/л	8,1±0,18	7,4±0,13	7,1±0,12	8,9±0,15	6,5±0,17
Білок загальний, т%	7,5±0,18	7 81 ±0,19	8,10±0,17 ¹¹	8,1 ±0,20	8,3±0,24*
Цукор, млмоль/л	8,5±0,19	6,9±0,21	7 90±0,18*	7,0±0,17	8,1±0,15*
Нітрати, мкмоль/л	3,7±0 08	4,2±0,08	4,8±0 07*	4,5±0,05	5,1 ±0,09*
Нітрити, мкмоль/л	0,0±0,00	0,56±0,09	0,42±0,07*	0,57±0,17	0,63±0,20*
Метгемоглобін %	0,33±0,07	1,1±0,19*	1,4±0,18*	1,3±0,08*	1,7±0,19*
Гемоглобін, г%	12,3±0,25	11,8±0,15	12,0±0,11	11,1±0,17	10,3±0,19
Еритроцити, 10 ¹² /л	6,4±0,24	6,8±0,15	6,2±0,13	7,3±0,20	6,8±0,15

Ступінь вірогідності у цій і наступній таблиці * - P ^ 0,05, ** - P ^ 0,02

В крові тварин досліджували показники обміну речовин після введення корегуючих вітамінів. Результати дослідження наведені у таблиці 1. Дані одержані в дослідях свідчать про те, що при нпратно-нпритного навантаженні показники крові, що досліджувались, суттєво відрізнялись від прототипу. Дані таблиці 1 свідчать про те, що всі показники крові за нпратного навантаження при введенні у компенсаторній стадії піридоксину були більш наближеними до контролю, ніж показники крові тварин III групи (прототип) після введенні у цій же стадії аскорбінової кислоти. Одержані дані свідчать про те, що піридоксин значно послаблює процеси розвитку нпратно-нпритного токсикозу на початковій його стадії порівняно з аскорбіновою кислотою (прототип), оскільки піридоксин у формі піридоксаль-5-фосфату як складової частини кофакторів стимулює процеси декарбоксилювання і перерахування амінокислот, обміну жирів, сприяє підвищенню рівню холестерину який синтезується клітинами печінки. Крім цього, ж піридоксин, сприяє корекції обміну речовин, порушеного нпратно-нпритним навантаженням стимулює виділення нпратів з сечею, що зменшує рівень навантаження організму ксенобіотиками, корегуючи обмін речовин і швидке видужання.

Використання піридоксину при нпратно-нпритному токсикозі на початковій стадії є більш ефективним в порівнянні з прототипом (аскорбінова кислота). За цього токсикоз розвивається повільніше, наступає стимуляція метаболічних процесів у печінці яке веде до знешкодження нпратних сполук в організмі дослідних тварин, за рахунок зниження рівня нпратів, нпритів і метгемоглобіну.

Приклад II. Ефективність заявленого способу при застосуванні на молодняку великої рогатої худоби, та визначення оптимальної дози піридоксину

гідрохлориду (вітамін В₆) для корекції обміну речовин в умовах нпратно-нпритного навантаження вивчали на поголів'ї молодняка великої рогатої худоби в селянській спільноті м. Л. Українки Городоцького району, Львівської області. Для дослідів були відібрані бички віком шість місяців. З них було сформовано чотири групи по 15 тварин у кожній. Тварин відібраних для дослідів, утримували в одному приміщенні телятника, кожну групу в окремій секції (прив'язним способом). Годівля бичків всіх груп була однаковою, раціон мистив сіно лугове, солома ячмінна, кормові буряки, картопля, комбікорм. Для здійснення нпратно-нпритного навантаження усім дослідним тваринам нпрат натрію у дозі 0,3NO₃/кг згодовували з комбікормом. Через три години після розвитку слабкої стадії токсикозу тваринам дослідних груп I, II, III (новий спосіб) вводили внутрішньом'язово піридоксин у формі 5% розчину. Тваринам першої дослідної групи (15 бичків, середньою живою масою 153,2 ± 2,7кг) внутрішньом'язово вводили піридоксин у дозі 0,0010г/кг ж.м., а тваринам другої дослідної групи (15 бичків, середньою живою масою 151,9±2,3 кг) вводили піридоксин у дозі 0,00167г/кг, тваринам третьої дослідної групи (15 тварин, середньою живою масою 153,5 ± 2,4кг) вводили піридоксин у дозі 0,00233г/кг. Тваринам четвертої дослідної групи (прототип) (15 тварин, середньою живою масою 150,8 ± 2,7кг) внутрішньовенно вводили аскорбінову кислоту в дозі 0,3г/кг у формі 5% розчину разом із 200мл 5% розчину глюкози. Контролем служили дані до введення нпрату натрію тобто на початку дослідів. Матеріалом для дослідження служили кров піддослідних тварин. У крові дослідних тварин визначали такі показники – концентрацію нпратів і нпритів, – концентрацію гемоглобіну та метгемоглобіну, – кількість еритроцитів фотоелектро-

колометрично, – кількість лейкоцитів, – концентрацію сечовини, вміст загального цукру, – перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), Активність ферментів – каталази (К Ф 1 3 99 1), – сукцинатдегідрогенази (СДГ) (К Ф 1 3 99 1), – активність цитохромоксидази (ЦХО) (К Ф 1 9 3 1), -активність аспартат-амінотрансферази (АсАТ) (К Ф 2 6 1 1) та аланін-амі-

нотрансферази (АлАТ) (К Ф 2 6 1 2), – лактатдегідрогенази (ЛДГ) (К Ф 1 1 2 3), – малатдегідрогенази (МДГ) (К Ф 1 1 1 37), – активність лужної (К Ф 3 1 3 1) та кислої (К Ф 3 1 3 2) фосфатази. Одержанні результати досліджень подані в таблиці 2

Показники (одиниці вимірювання)	Контроль	Нітратне навантаження (через 3 год , після введен- ня нітрату натрію)	Після введення піридоксину (новий спосіб)			Після введення аскорбіно-вої кислоти у дозі 0,3 г/кг (прототип)
			у дозі 0,0010г/кг	у дозі 0,00167 г/кг	у дозі 0,00233 г/кг	
			Через 3 години після введення препарату			
1	2	3	4	5	6	7
Нітрати, мкмоль/л	3,78±0,06	584,39±10,5 ***	37,12±0,71***	24,42±0,59 **	35,45±0,63 ***	45,84±0,63***
Нітрити мкмоль/л	0,00	44,31±0,61	15,68±0,16	7,36±0,09	14,92±0,11	12,03±0,11
Гемоглобін г/л	96,95±1,18	82,78±1,14*	89,57±1,15	104,49±1,19 **	93,25±1,16	96,34±1,01
Метгемоглобі н, %	0,81±0,06	16,93±0,13***	9,86±0,12***	3,80±0,06 **	8,65±0,09***	4,28±0,07**
Загальний білок, г/л	67,12±0,69	68,87±0,89	68,02±0,85	66,81 ±0,81	67,56±0,83	67,21 ±0,84
Еритроцити 10 ¹² /л	7,15±0,18	6,31 ±0,08	6,79±0,11	7,28±0,15	6,85±0,12	7,03±0,14
Лейкоцити 10 ⁹ /л	7,40±0,11	8,10±0,14*	7,96±0,16	7,44±0,17	7,73±0,15	7,56±0,18
Сечовина, мкмоль/л	3,72±0,09	3,69±0,05*	3,70±0,06	3,74±0,06	3,71±0,07	3,72±0,05
Цукор мкмоль/л	4,01 ±0,03	4,89±0,03*	4,65±0,05	4,01 ±0,07	4,43±0,06	4,12±0,07 ,
ПОЛ, моль МДА/мл	44,29±0,39	56,29±0,63**	53,23±0,53 *	45,21±0,69	50,03±0,49	46,03±0,71
Каталаза ОД	6,45±0,09	4,56±0,09**	4,95±0,08 *	6,49±0,09	5,12±0,08	6,25±0,08
СДГ, ммоль/ 100 мл/год	11,19±0,15	10,35±0,17	10,48±0,16 *	11,07±0,17	10,86±0,15	10,79±0,16
ЦХО, ммоль/ мл/год	18,24±0,13	15,74±0,09**	16,17±0,10 *	17,61±0,28*	16,95±0,15*	17,05±0,25*
АсАТ, ммоль/ год/л	0,94±0,02	1,01±0,09 *	^,00±0,08 ⁺	0,92±0,10	0,98±0,09	0,95±0,008
АлАТ, ммоль/ год/л	0,49±0,01	0,56±0,02 *	0,53±0,02 *	0,48±0,05	0,50±0,03	0,50±0,06
ЛДГ, мкмоль/ 100мл/хв	53,51 ±0,82	59,13±0,51 *	56,84±0,55	53,87±0,83	55,28±0,59	54,43±0,81
ЛДГ, мкмоль/ 100 мл/хв	43,52±0,82	45,94±0,49 *	45,73±0,53	45,17±0,51	45,61±0,47	45,36±0,49
Лужна фосфа таза мккат/л	4,87±0,01	5,65±0,03 *	5,48±0,03	4,98±0,01	5,34±0,02	5,04±0,01
Кисла фосфа таза мккат/л	2,47±0,07	2,84±0,09	2,65±0,08	2,57±0,07	2,59±0,08	2,59±0,07

Примітка: ступінь вірогідності у цій таблиці: * - $P \leq 0,05$ *** - $P \leq 0,02$ *** - $P \leq 0,01$

Дані таблиці 2 свідчать, що за нітратного навантаження значно збільшився рівень нітратів, нітритів, метгемоглобіну, загального білка, лейкоцитів, цукру та ПОЛ, зросла активність АсАТ,

АлАТ, ЛДГ, МДГ та рівень лужної та кислої фосфатази. В той же час зменшилась концентрація гемоглобіну, сечовини, активність каталази, СДГ, ЦХО та рівень еритроцитів. Після

введення бичкам піридоксину через 3 години після розвитку нітратного токсикозу (нітратне навантаження) спостерігається зменшення концентрації нітратів і нітритів та метгемоглобіну в крові, що веде до нормалізації показників крові. Найкращі показники, які наближені до фізіологічної норми були виявлені після введення дослідним тваринам піридоксину у дозі 0,00167г/кг (II дослідна група). У тварин цієї групи краще проходило знешкодження ксенобіотиків спостерігали гальмування розвитку нітратно-нітритного токсикозу порівняні з тваринами I-ої дослідної групи (доза 0,0010г/кг живої маси на голову піридоксину) та у тварин третьої дослідної групи (доза 0,00223г/кг живої маси на голову піридоксину).

На основі одержаних даних можна зробити висновок про те, що у тварин II-ої дослідної групи (новий спосіб) корекція обміну речовин під впливом парентерального введення піридоксину у початковій стадії токсикозу відбувається значно

ефективніше ніж у тварин III-ої дослідної групи (прототип) під впливом парентерального введення аскорбінової кислоти.

Отже, оптимальна доза піридоксину для корекції обміну речовин у молодняка великої рогатої худоби при нітратно-нітритному навантаженні становить доза 0,00167г/кг живої маси.

При введенні зазначеної дози піридоксину в початковій стадії нітратного токсикозу корекція обміну речовин виявилась значно ефективнішою ніж прототипи.

В цілому ефективність способу у початковій стадії нітратного навантаження становить 83% тварин, що видужали від загальної кількості тварин, що захворіли.

Отже заявлений спосіб доцільно використовувати при отруєннях тварин нітратними сполуками у початковій стадії розвитку токсикозу. Даний спосіб можна використовувати у всіх господарствах незалежно від форми власності.