



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106920** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 35/66** (2015.01)  
**A61P 37/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 11472</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лаврів Павло Юркович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.11.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010 (UA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.05.2016</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.05.2016, Бюл.№ 9</b>	

**(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ  
ТЕЛЯТ ПРОТИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ ЗА КОРЕКЦІЇ МІКРОФЛОРИ ТРАВНОГО ТРАКТУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб підвищення ефективності проведення специфічної імунопрофілактики телят проти сальмонельозу за корекції мікрофлори травного тракту включає введення до раціону телят пробіотичного препарату. Телятам задають разово препарат "Ентеронормін Детокс" у дозі 3 г на голову, розчинений у 10 см<sup>3</sup> перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-2 добу після народження, 4-5 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 5 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторюють 5 денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять, згідно з інструкцією по застосуванню.

UA 106920 U



Корисна модель належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема ветеринарної імунології, а саме до способів підвищення ефективності проведення специфічної імунопрофілактики телят проти сальмонельозу за корекції мікрофлори травного тракту, і може бути застосована у тваринницьких господарствах з різними формами власності для підвищення імунного статусу і імунного потенціалу молодняку великої рогатої худоби при проведенні специфічної імунопрофілактики при сальмонельозі з метою інтенсифікації галузі.

В нашій державі на сьогоднішній день значна увага приділяється збільшенню виробництва продукції тваринництва, підвищенню її якості та безпеки, що продиктоване вимогами сучасних інтегрованих технологій ведення цієї галузі. Найскладнішим етапом вирощування молодняку великої рогатої худоби є відлучення телят від корів-матерів та пізніше годівля молодняку так, як в телят дуже сприйнятлива мікрофлора, що гостро реагує на різні стрес-фактори, а саме: відлучення, зміна годівлі, застосування антибіотиків, що стають передумовою для колонізації кишечника патогенним бактеріям.

Одним з основних факторів, які підвищують схильність телят до інфекційних, а саме сальмонельозу та незаразних захворювань, є зниження захисних функцій організму, що зумовлене впливом стресів викликаних умовами годівлі, догляду, утримання та фізіологічним станом.

Однак з метою усунення негативного впливу вище згаданих факторів у неблагополучних господарствах різної форми власності проводяться як імунізація, так і профілактичні заходи, які включають використання відомих способів, спрямованих на підвищення імунофізіологічного статусу телят.

Раніше для стабілізації мікрофлори шлунково-кишкового тракту телят використовували хіміотерапевтичні препарати, але регулярне їх застосування призводило до появи резистентних штамів та кількісного переважання потенційно патогенних мікроорганізмів над симбіотичними. З появою нових препаратів пробіотиків та симбіотиків, які в процесі метаболізму не акумулюються в організмі та, маючи адаптивну дію, стають запорукою успішного ведення галузі тваринництва.

Відомий спосіб підвищення імунного статусу поросят у період відлучення, підвищення продуктивності та запобігання розвитку діареї в критичні стресорні періоди життя, відновлення кишкової мікрофлори після використання ліків (антибіотиків, хіміотерапії) та покращення конверсії кормів, шляхом застосування пробіотика Лактіферм Базис 5 (виробник CHR Hansen, Данія) в преміксах та сипучих повнораціональних комбікормах в кількості: поросята-сисуні 400 г/т престаартерного комбікорму, поросята на дорощуванні - 200 г/т комбікорму, свині на відгодівля 100 г/т комбікорму. Препарат містить в одному грамі мінімум  $5 \times 10^9$  живих молочнокислих бактерій *Enterococcus faecium* NCIMB 11181 (National Collection of Industrial and Marine Bacteria, Aberdeen, Scotland). Недоліком способу є неможливість використання пробіотика в кормах, що піддаються термічній обробці та в гранульованих кормах (висока температура, тиск та вологість під час гранулювання можуть частково знизити життєздатність бактерій), а також умови його зберігання, при яких негативно впливають на препарат різкі та часті зміни температури.

Найбільш близькими по суті до способу, що заявляється, є відомий спосіб імунопрофілактики вірусних респіраторних захворювань телят, який включає використання пробіотичного препарату лактобіфадол із розрахунку  $16 \times 10^8$  мікробних клітин біфідо- та  $2 \times 10^7$  лактобактерій (Спосіб імунопрофілактики вірусних респіраторних болезней телят, RU 2291709).

Заявлена корисна модель і найближчий аналог мають спільні суттєві ознаки, а саме: для підвищення імунного статусу телят при проведенні імунопрофілактики включає введення до раціону телят пробіотичного препарату.

Недоліком прототипу є те, що лікувальна дія цих пробіотиків з кожним роком зменшується, для надання лікувального ефекту їм необхідно пройти важкий шлях "обживання" в кишечнику. Крім цього, лакто- та біфідобактерії виявилися слабкими супротивниками для збудників кишкових інфекцій і патогенних грибів. Недоліком відомого способу є також відсутність інформації про ефективність його використання для корекції імунного статусу та дисбактеріозів в організмі телят при сальмонельозі.

Заявлений нами спосіб усуває недоліки найближчого аналога та забезпечує ефективність проведення специфічної імунопрофілактики проти сальмонельозу за рахунок нормалізації мікробіоценозу та підвищення функціональної активності мікробіоти кишечника телят, імунобіологічної реактивності та адаптаційно-компенсаторних реакції організму в різні періоди починаючи із раннього віку, період відлучення, а також прискорює ріст та підвищує продуктивність телят.

В основу корисної моделі поставлено задача розробити новий ефективний спосіб підвищення ефективності специфічної імунопрофілактики при сальмонельозі телят шляхом

проведення вакцинації та використання пробіотичного препарату, що нормалізує мікрофлору травного тракту, посилює імунітет та адаптацію організму телят до стрес-факторів у критичні періоди розвитку, зручний і економічно вигідний для господарств, в яких він застосовується.

Поставлена задача вирішується тим, що телятам задають *per os* препарат "Ентеронормін Детокс" у дозі 3 г на голову, розчинений у 10 см<sup>3</sup> перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-2 добу після народження, 4-5 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 5 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторюють 5 денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять, згідно з інструкцією по застосуванню.

Технічний результат заявленого способу обумовлений введенням у телятам пробіотику "Ентеронорміну Детоксу" на тлі вакцинації проти сальмонельозу, а саме дією компонентів пробіотику - хітозану, автолізу дріжджів (пивних), молочнокислих бактерій спорогенних бацил, екстракт часнику, гірчиці і кориці та коаліноалюмосилікату, що беруть участь в процесах травлення шляхом відновлення нормальної мікрофлори передшлунків та функціонування слизової оболонки кишечника, а також в обміні речовин.

Доцільність застосування пробіотику "Ентеронорміну Детоксу" з народження до 6 місячного віку теляти обумовлюється різними періодами, а саме відлученням від корови-матері та груповим утриманням зі зміною структури раціону у період дорощування. Під час раннього періоду відлучення в організмі телят проходять процеси становлення нових фізіологічних механізмів регулювання обмінних процесів, зростає потреба тварин у вітамінах та інших біологічно активних речовинах. Також зміна умов утримання та раціону стає додатковим антигенним навантаженням на імунну систему організму телят, а тому відлучення супроводжується затримкою росту, підвищенням рівня захворюваності і загибелі молодняку телят. Цей період вважається саме критичним періодом у житті телят і їх організм є найбільш сприйнятливим до зараження сальмонельозом.

Відомо, що в телят мікрофлора є дуже сприйнятлива та швидко реагує на різні стрес-фактори, як відлучення, зміна годівлі, які стають передумовою для колонізації передшлунків та кишечника патогенними бактеріями, що приводить до зміни мікробного біосинтезу в цих відділах шлунково-кишкового тракту. Біфідо- та лактобактерії вважаються представниками нормального мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту телят, до того ж їх міжмікробний антагонізм та колонізаційна резистентність створює строгу видову біоплівку на поверхні слизової оболонки кишечника для проникнення патогенних мікроорганізмів. У процесі своєї життєдіяльності біфідо- і лактобактерії виділяють цінні біологічно активних речовин: білки, пептиди, амінокислоти, а також аміноцукри, органічні кислоти, вітаміни та інші. Також важливе значення мають вуглеводно-білкові біополімери або пептидоглікани, в яких порівняно короткі олігопептидні фрагменти приєднані до полісахаридного ланцюга, і які утворюють захисний каркас бактеріальної клітини. Дані структури і речовини містяться тільки в бактеріальній стінці, при цьому в у грам-негативних бактеріях цей показник становить до 10 %, в той час як у грам-позитивних бактеріях частка пептидоглікану становить до 70 % від сухої маси клітинної стінки.

Внаслідок розщеплення протеоглікану в кишечнику проходить утворення комплексу глікопептидів, що мають протипухлинну та ад'ювантну дію. Мурамідпептид - MurNAc-L-Ala-D-GluNH<sub>2</sub> і його похідні є найменшою структурною одиницею, яка проявляє такого роду дію, та мають широкий спектр біологічних ефектів, найбільш важливим з яких є протипухлинна, протимікробна, антиінфекційна активність та плейотропна імуномодуюча дія.

В зв'язку з цим, роль активованих низькомолекулярних пептидів клітинної стінки бактерій, які входять у склад пробіотику "Ентеронорміну Детоксу" для відновлення мікробіологічного балансу передшлунків та кишечника телят із покращенням природної резистентності організму, є важливою, а їх використання у період відлучення та в подальшому утримання необхідним так, як стимулююча та імуномодуюча дія природних захисних реакцій організму проти хвороботворних мікроорганізмів пов'язана із застосування похідних мурамідпептиду.

Таким чином, дія продуктів метаболізму молочнокислих і біфідобактерій бактерій, що входять до складу пробіотику "Ентеронорміну Детоксу" впливають на функцію слизової оболонки передшлунків та кишечника, сприяють відновленню нормальної мікрофлори в передшлунках і кишечнику та при цьому усувають у телят в період відлучення розвиток дисбактеріозу, та розлади органів травлення. Інші складники пробіотику "Ентеронорміну Детоксу" нормалізують гемопоез і беруть участь у ряді біохімічних реакцій енергетичного, структурного і ферментного забезпечення організму та стимулюють ріст телят, підвищують резистентність організму.

Пробіотик "Ентеронормін Детокс" має віроцидну, фунгіцидну і мікоплазматичну активність та імунотропні властивості, а заодно є безпечним регулятором імунної системи організму телят, тобто є імуномодулятором, що належить до імунокоректорів імунореабілітаційного типу.

Отже, наведені дані засвідчують, що застосування заявленого способу підвищує ефективність вакцинації проти сальмонельозу за рахунок усунення розладів мікробіоценозу та посилення функціональної активності мікробіоти передшлунків та кишечника телят, імунобіологічної реактивності та адаптаційно-компенсаторних реакції організму телят раннього віку, в період відлучення та в подальші періоди утримання, прискорює ріст і підвищує продуктивність.

При проведенні патентно-інформаційного пошуку авторами і заявником виявлено технічне рішення (Способ иммунопрофилактики вирусных респираторных болезней телят, RU 2291709), яке містить найбільшу кількість ознак спільних з заявленим і включає введення до раціону телят пробіотичного препарату для підвищення імунного статусу телят при проведенні імунопрофілактики.

Але наявність зазначених ознак, спільних з прототипом, недостатня для одержання 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 рішення критерію корисної моделі "новизна".

У патентній і науково-технічній інформації не знайдено технічних рішень, в яких були б описані відомості про ознаки, що відрізняють заявлений спосіб від прототипу і забезпечують досягнення технічного результату тим, що телятам задають per os препарат "Ентеронормін Детокс" у дозі 3 г на голову, розчинений у 10 см<sup>3</sup> перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-2 добу після народження, 4-5 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 5 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторюють 5 денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять, згідно з інструкцією по застосуванню.

Корисна модель належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема ветеринарної імунології, а саме до способів підвищення ефективності проведення специфічної імунопрофілактики телят проти сальмонельозу за корекції мікрофлори травного тракту, і може бути застосована у тваринницьких господарствах з різними формами власності для підвищення імунного статусу і імунного потенціалу молодняку великої рогатої худоби при проведенні специфічної імунопрофілактики при сальмонельозі з метою інтенсифікації галузі, а тому відповідає критерію корисної моделі - "Промислова придатність".

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином: в господарствах, які займаються вирощуванням телят заздалегідь приймають заходи щодо придбання необхідної кількості пробіотику "Ентеронормін Детоксу" (реєстраційне посвідчення BV- 00427-02-12 від 13.04.2012 р.) з розрахунку в кількості 3 г на голову, розчиняють у 10 см<sup>3</sup> перекип'яченої води, та вводять per os телятам перед вигодовуванням молозива 1 раз на добу протягом перших двох діб, при ознаках діареї також на 4-5 добу. Курс повторюють на 10 день, а також кожного місяця до досягнення піврічного віку у тій самій дозі на протязі 5 днів, але задаючи з кормом основного раціону. Імунізацію телят проти сальмонельозу проводять формолгалуневою вакциною, згідно з інструкцією застосування.

Ефективність заявленого способу і його переваги перед прототипом підтверджені прикладом конкретного виконання способу.

Дослідження проводились в ННВЦ "Комарнівський" Львівського національного університету ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького, Городоцького району Львівської області на 10 телятах місцевої чорно-рябої породи розділеної на 2 групи. Телята обох груп були народжені від здорових корів.

Телята I (контрольна) та II (дослідна) груп у віці 20 днів після народження були вакциновані інактивованою формолгалуневою вакциною за прийнятою настановою внутрішньом'язово в дозі 2 см<sup>3</sup> із повторною ревакцинацією через 14 днів в тій самій дозі. Телятам II групи ("новий спосіб") задавали per os пробіотик "Ентеронормін Детокс" в кількості 3 г на голову, розчинного у 10 см<sup>3</sup> перекип'яченої води.

Матеріалом для досліджень служила кров телят.

Кров для лабораторних досліджень (біохімічних, морфологічних та імунологічних) відбирали із яремної вени після введення інактивованої формолгалуневої вакцини проти сальмонельозу з повторною через два тижні ревакцинацією і через один місяць після задавання пробіотика.

У крові визначали:

- кількість еритроцитів і лейкоцитів - шляхом підрахунку в камері Горяєва;

- лейкоцитарну формулу - мікроскопічним дослідженням мазків крові, що фіксували в метанолі та фарбували за Романовським-Гімза;

- концентрацію гемоглобіну - за методом Салі;

- вміст загального білка в сироватці крові - за біуретовим реактивом;

5 - (БАСК) фотонейфелометричним методом за О.В. Смирнвою та Т.О. Кузьміною(1966);

- (ЛАСК)- фотонейфелометричним методом за В.Г. Дорофейчуком (1968). Також у зразках крові від телят визначали кількісний склад Т- і В-субпопуляцій лімфоцитів методом розеткоутворення з використанням еритроцитів вівці за методом, описаним Маслянком Р.П. та співавторами (2001);

10 Аналіз таблиці 1 показує, що у крові телят другої групи (новий спосіб) у порівнянні із першою (контролем) встановлено вищий вміст еритроцитів на 31,6 % ( $P<0,01$ ) та гемоглобіну на 20 % ( $P<0,001$ ). Також відмічається вища функціональна активність лейкоцитів у другій дослідній групі в порівнянні із контрольною на 41,5 % ( $P<0,01$ ). При цьому відбувалися зміни фагоцитарної активності у II (дослідної) групи відносно контрольної на 39,8 % ( $P<0,001$ ).

15 На тлі змін кількості еритроцитів, лейкоцитів та фагоцитарної активності збільшувався показник загального білка сироватки крові в телят другої (дослідної) групи на 25,9 % ( $P<0,001$ ).

Таблиця1

Показники ефективності специфічної  
імунопрофілактики телят при сальмонельозі з використанням  
пробіотика "Ентеронормін Детокс" через місяць після проведення ревакцинації ( $M\pm m$ ),  $n=5$

Показники	Телята	
	I	II
Еритроцити, Т/л	5,7 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,5**
Гемоглобін, г/л	93,6 $\pm$ 0,5	112,3 $\pm$ 0,7***
Лейкоцити, Г/л	6,5 $\pm$ 0,39	9,2 $\pm$ 0,49**
Фагоцитарна активність, %	51,5 $\pm$ 0,27	72,0 $\pm$ 1,2***
Загальний білок сироватки крові,	47,1 $\pm$ 0,15	59,3 $\pm$ 0,8***
Імуноглобуліни G <sub>1</sub> крові, %	11,7 $\pm$ 0,15	33,5 $\pm$ 0,12***
Т-лімфоцити крові, %	63,6 $\pm$ 1,4	72,7 $\pm$ 0,22***
В-лімфоцити крові, %	21,7 $\pm$ 0,9	30,3 $\pm$ 0,8***
Бактерицидність крові, %	39,5 $\pm$ 0,62	51,2 $\pm$ 0,73***
Лізоцимна активність, %	43,8 $\pm$ 2,7	57,2 $\pm$ 3,2*
Титр нормальних антитіл	1:40 $\pm$ 1,3	1:40 $\pm$ 1,2

Примітка: \* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,01$ ; \*\*\* -  $P<0,001$ .

20 Результати досліджень крові показали, що в телят II групи при застосування вакцинації із повторною ревакцинацією проти сальмонельозу відмічається зростання імуноглобулінів G<sub>1</sub> крові у 2,9 рази ( $P<0,001$ ).

25 Проведені дослідження з використанням пробіотика також вказують на зміни специфічного імунітету у молодняку телят. Так, відмічається зростання тимусзалежних Т-лімфоцитів у телят другої групи на 14,3 % ( $P<0,001$ ) та одночасно проходить зростання В-лімфоцитів на 39,6 % ( $P<0,001$ ).

30 Поряд із змінами фагоцитарної активності, загального білка, лейкоцитів, імуноглобулінів G<sub>1</sub>, Т- і В-лімфоцитів проходять і зміни в сторону зростання у телят II ("новий спосіб") групи бактерицидної активності сироватки крові, яка є інтегральним фактором природної резистентності гуморального типу. Це свідчить про здатність крові до самоочищення тобто наявності особливо розчинних речовин в крові, які здатні вбивати чи нейтралізувати мікробні клітини та в тому числі сальмонел.

Так, у телят II групи зростання БАСК у порівнянні із телятами I групи становить 29,6 % ( $P<0,001$ ).

35 Аналіз результатів дослідження вказує також на зміни лізоцимної активності сироватки крові у телят дослідної групи, яким задавали пробіотик. При цьому, відмічається зростання ЛАСК у телят II групи в порівнянні із I на 30,6 % ( $P<0,001$ ). Проте, слід відмітити, що титр нормальних антитіл залишається в межах 1:40 доконтрольних величин.

Виходячи з аналізу результатів застосування пробіотика "Ентеронормін Детоксу" на тлі вакцинації проти сальмонельозу, можна зробити наступний висновок:

- застосування пробіотика "Ентеронормін Детокс" сприяє підвищенню імунного статусу і імунного потенціалу, антиоксидантного статусу та найбільш виражених напруженості імунітету за використання його в ранньому постнатальному онтогенезі телят до даної хвороби за рахунок зростання кількості лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, фагоцитарного числа, індексу і фагоцитарної активності, БАСК, ЛАСК, і Т-та В-лімфоцитів.

- споживання даного препарату економічно вигідно використовувати в господарствах для підвищення антиоксидантного статусу та імунного потенціалу і продуктивності з одночасним збереженням молодняку тварин проти захворювання сальмонельозом.

Таким чином, результати одержані у приклада конкретного виконання корисної моделі підтверджують ефективність заявленого способу.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підвищення ефективності проведення специфічної імунопрофілактики телят проти сальмонельозу за корекції мікрофлори травного тракту, що включає введення до раціону телят пробіотичного препарату, який **відрізняється** тим, що телятам задають препарат "Ентеронормін Детокс" у дозі 3 г на голову, розчинений у 10 см<sup>3</sup> перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-2 добу після народження, 4-5 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 5 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторюють 5 денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять, згідно з інструкцією по застосуванню.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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

---

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