



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **108934**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 35/66 (2015.01)

A61P 3/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 12946**

(22) Дата подання заявки: **28.12.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.08.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.08.2016, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

Лаврів Павло Юркович (UA)

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМ. С.З.
ГЖИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010 (UA)**

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ТА ПІДВИЩЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ ТЕЛЯТ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції антиоксидантної системи захисту організму та підвищення імунного статусу телят на тлі специфічної імунопрофілактики сальмонельозу включає застосування антиоксидантів та імуномодуляторів. Телятам внутрішньом'язово вводять комплексний вітамінний препарат "Інтровіт" на другий день після народження і через кожні 5 днів до 2-місячного віку в дозі 3 см³ на голову та з 2- до 6-місячного віку через кожні 10 днів в дозі 5 см³ і одночасно перорально задають препарат "Ентеронормін" у дозі 5 г на голову, розчинений у 10 см перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-3 добу після народження, 4-6 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 3 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку.

UA 108934 U

Корисна модель належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема ветеринарної імунології, а саме до способів корекції антиоксидантної системи захисту організму та підвищення імунного статусу телят на тлі специфічної імунопрофілактики сальмонельозу, і може бути застосована у тваринницьких господарствах з різними формами власності для посилення імунітету та адаптації телят до стрес-факторів у критичні періоди розвитку під час проведення вакцинації проти сальмонельозу з метою інтенсифікації галузі.

Перед українською спільнотою на сьогодні постало питання збільшенню виробництва продукції тваринництва із підвищенням її якості та безпеки, яке продиктоване вимогами сучасних технологій ведення цієї галузі. Одним із найбільш складних етапів вирощування молодняку великої рогатої худоби є відлучення їх від корів-матерів у зв'язку з тим, що в телят мікрофлора шлунково-кишкового тракту дуже сприйнятлива і гостро реагує на різні стрес-фактори, а саме: на зміну годівлі, застосування антибіотиків, які є передумовою для колонізації його патогенними бактеріями. Ці фактори підвищують схильність телят до інфекцій, а саме сальмонельозу та незаразних захворювань через зниження захисних функцій організму, що зумовлене впливом різних стресів.

Також необхідно відмітити, що активний захист телят за участю механізмів природної резистентності іноді є недостатньо ефективним завдяки поширенню метаболічних відхилень, серед яких важливе місце займає порушення дисбалансу вільно радикальних процесів, в тому числі і перекисного окислення ліпідів та зниження активності антиоксидантної системи.

Найбільш близькими по суті до способу, що заявляється, є відомий спосіб підвищення антиоксидантного статусу та імунного потенціалу у сільськогосподарських тварин (Патент України на корисну модель № 19309).

Заявлена корисна модель і найближчий аналог мають спільні суттєві ознаки, а саме: включає застосування антиоксидантів та імуномодуляторів.

Недоліком найближчого аналога є те, що у відомому способі відсутня інформація 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 покращення перекисного окиснення та підвищення антиоксидантної системи захисту організму телят і імунного статусу, а також посилення імунітету та адаптації до стрес-факторів у критичні періоди розвитку молодняку.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити новий ефективний спосіб корекції антиоксидантної системи захисту організму та підвищення імунного статусу телят з метою профілактики сальмонельозу шляхом проведення вакцинації та використання комплексного вітамінного препарату "Інтровіту" і пробіотичного препарату "Ентеронорміну" для покращення перекисного окиснення, посилення імунітету та адаптації до стрес-факторів у критичні періоди розвитку.

Технічний результат досягають тим, що телятам внутрішньом'язево вводять комплексний вітамінний препарат "Інтровіт" на другий день після народження і через кожні 5 днів до 2-місячного віку в дозі 3 см³ на голову та з 2- до 6-місячного віку через кожні 10 днів в дозі 5 см³ і одночасно пер ос задають препарат "Ентеронормін" у дозі 5 г на голову, розчинений у 10 см³ перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-3 добу після народження, 4-6 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 3 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторюють 3 денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять згідно інструкції по застосуванню.

Технічний результат заявленого способу проявляється за рахунок покращення перекисного окиснення і підвищення антиоксидантної системи захисту організму телят та адаптаційно-компенсаторних реакцій організму їх до стрес-факторів у критичні періоди розвитку, усунення розладів мікробіоценозу передшлунків та кишечника, підвищення імунобіологічної реактивності організму телят раннього віку, в період відлучення та в подальші періоди утримання.

Технічний результат заявленого способу обумовлений введенням телятам комплексного вітамінного препарату "Інтровіту", в якому присутні незамінні амінокислоти та вітаміни А, D₃, Е, В₁₂, В₁₂, С, пантотенова кислота, нікотинамін, холіну хлорид, лізин, метіонін та пробіотика "Ентеронорміну" на тлі вакцинації проти сальмонельозу, біологічна дія якого проявляється завдяки вмісту таких компонентів як: автолізат дріжджів (пивних), молочнокислі бактерії спорогенних бацил, хітозан, екстракт часнику, гірчиці і кориці та коаліноалюмосилікат.

Доцільність застосування комплексного вітамінного препарату "Інтровіту" від народження до 6 місячного віку теляти обумовлюється різними критичними періодами розвитку телят, а саме

відлученням від корови-матері та груповим утриманням зі зміною структури раціону у період дорощування. В період відлучення в організмі молодняку відбувається встановлення нових фізіологічних механізмів регулювання обмінних процесів, в тому числі і перекисного окиснення. Це призводить до зростання потреби телят у вітамінах та інших біологічно активних речовинах.

5 Додаткове антигенне навантаження на імунну систему організму та зміни регуляції антиоксидантної системи організму у нових умов утримання і годівлі часто супроводжується затримкою росту, підвищенням рівня захворюваності і загибелі молодняку. В зв'язку з цим період відлучення вважається саме критичним періодом у житті телят, під час якого організм є найбільш сприйнятливим до збудників сальмонельозу.

10 Після народження мікрофлора в телят дуже сприйнятлива та реагує на різні стрес-фактори, а саме: відлучення, зміну годівлі, що стають передумовою для колонізації передшлунків та кишечника патогенними бактеріями і це приводить до зміни мікробного біосинтезу в цих відділах шлунково-кишкового тракту. Присутність у пробіотику біфідо- та лактобактерій, які є представниками нормального мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту телят, їх міжмікробний антагонізм та колонізаційна резистентність сприяє утворенню строго видової біоплівки на

15 поверхні слизової оболонки кишечника для проникнення патогенних мікроорганізмів. Слід відмітити, що під час життєдіяльності біфідо- і лактобактерії виділяють цінні, біологічно активні речовини: білки, пептиди, амінокислоти, вітаміни, а також аміноцукри, органічні кислоти. При цьому неабияку роль відіграють вуглеводно-білкові біополімери або пептидоглікани, в яких порівняно короткі олігопептидні фрагменти приєднані до полісахаридного ланцюга, що утворюють захисний каркас клітини бактерій.

20

Розщепленні протеоглікани в кишечнику утворюють комплекс глікопептидів, насамперед: мураміддипептид - $\text{MurNAc-L-Ala-D-GluNH}_2$ і його похідні, які є найменшою структурною одиницею і володіють протипухлинною та ад'ювантною дією, мають широкий спектр біологічних ефектів. Внаслідок цього, роль активованих низькомолекулярних пептидів клітинної стінки бактерій, що входять у склад пробіотику "Ентеронорміну" для відновлення мікробіологічного балансу передшлунків та кишечника телят із покращенням природної резистентності організму, є важливою, а їх використання у період відлучення та в подальшому утриманні є необхідним

25

так, як імуномодельюча та стимулююча дія природних захисних реакцій організму проти хвороботворних мікроорганізмів пов'язана із застосуванням похідних мураміддипептиду.

30

Отже, дія продуктів метаболізму молочнокислих і біфідобактерій бактерій, що входять до складу пробіотику "Ентеронорміну" має вплив на функцію слизової оболонки передшлунків та кишечника, сприяє відновленню нормальної мікрофлори в передшлунках і кишечнику та усуває у телят в період відлучення дисбактеріоз і розлади органів травлення. Ряд інших складників пробіотику "Ентеронорміну" нормалізують гемопоез та приймають участь у ряді біохімічних реакцій енергетичного, структурного і ферментного забезпечення організму, підвищують резистентність організму та стимулюють ріст телят.

35

Вважають, що пробіотик "Ентеронормін" належить до імунокоректорів імунореабілітаційного типу завдяки віроцидній, фунгіцидній дії, мікоплазматичній активності та імуотропним властивостями.

40

Приведені вище дані засвідчують, що застосування заявленого способу підвищує ефективність вакцинації проти сальмонельозу завдяки покращенню перекисного окиснення та корекції антиоксидантної системи, підвищення імунобіологічної реактивності адаптаційно-компенсаторних реакцій організму телят раннього віку та усунення розладів мікробіоценозу і посилення функціональної активності мікробіоти передшлунків, та кишечника телят в період відлучення, а також в подальші періоди утримання.

45

При проведенні патентно-інформаційного пошуку авторами і заявником виявлено технічне рішення (Патент України на корисну модель № 19309), яке містить найбільшу кількість ознак, спільних з заявленим, і включає застосування антиоксидантів та імуномодуляторів для корекції антиоксидантної системи захисту організму та підвищення імунного статусу телят.

50

Але наявність зазначених ознак, спільних з найближчим аналогом, недостатня для одержання технічного результату, який забезпечує заявлений спосіб.

У патентній і науково-технічній інформації не знайдено технічних рішень, в яких були б описані відомості про ознаки, що відрізняють заявлений спосіб від найближчого аналога і забезпечують досягнення технічного результату тим, що телятам внутрішньом'язово вводять комплексний вітамінний препарат "Інтровіт" на другий день після народження і через кожні 5

55

днів до 2-місячного віку в дозі 3 см^3 на голову та з 2- до 6-місячного віку через кожні 10 днів в дозі 5 см^3 і одночасно регос задають препарат "Ентеронормін" у дозі 5 г на голову, розчинений у 10 см^3 перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-3 добу після народження, 4-6 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 3 днів і кожного наступного

60

місяця, до піврічного віку, повторюють 3 денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять згідно інструкції по застосуванню.

Заявлений спосіб здійснюється в тваринницьких господарствах, які займаються вирощуванням телят і заздалегідь приймають заходи щодо придбання необхідної кількості комплексного вітамінного препарату "Інтровіт" з розрахунку по 3 см³ на голову через кожні 5 днів до 2-місячного віку та 5 см³ на голову через кожні 10 днів з 2- до 6-місячного віку та пробіотику "Ентеронормін" (реєстраційне посвідчення ВВ-00427-02-12 від 13.04.2012 р.) з розрахунку 5 г на голову протягом 1-3 діб після народження, 4-6 діб - у випадку виникнення ознак діареї, та 10-13 діб і на 3-денний курс кожного наступного місяця, до піврічного віку.

Імунізацію телят проти сальмонельозу проводять формолгалуневою вакциною згідно інструкції застосування.

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

Дослідження проводились в ННВЦ "Комарнівський" Львівського національного університету ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького, Городоцького району Львівської області на 14 телятах місцевої чорно-рябої породи, розділених на 2 групи. Телята обох груп були народжені від здорових корів.

Телята I (контрольна) та II (дослідна) груп у віці до 20 днів після народження були вакциновані інактивованою формолгалуневою вакциною за прийнятою настановою внутрішньом'язово в дозі 2 см із повторною ревакцинацією через 14 днів в тій самій дозі. Телятам II групи ("новий спосіб") вводили внутрішньом'язово комплексний збагачений вітамінами препарат "Інтровіт" на другий день після народження в дозі 3 см³ на одне теля і повторно через кожні 5 днів до досягнення двомісячного віку, а з 2-місячного віку через кожні 10 днів в дозі 5 см³ на одну голову до 6-місячного віку; пер ос задавали препарат "Ентеронормін" у дозі 5 г на голову, розчинений у 10 см перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-3 добу після народження, 4-6 добу та на 10-13 добу і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторювали 3-денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом.

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 пробіотику.

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; концентрацію гідроперекисів ліпідів (ГПЛ); малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД); глутатіонпероксидази (ГП) глутатіонредуктази (ГР) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) за методиками, описаними за редакцією академіка НААН В.В. Влізла (2012); (БАСК) фотонейфелометричним методом за О.В. Смирновою та Т.О. Кузьміною (1966); (ЛАСК) - фотонейфелометричним методом за В.Г. Дорофейчуком (1968); кількісний склад Т- і В-субпопуляцій лімфоцитів методом розеткоутворення з використанням еритроцитів вівці за методом, описаним Маслянком Р.П. та співавторами (2001).

З аналізу таблиці бачимо, що у крові телят другої групи (новий спосіб) у порівнянні із першою (контролем) встановлено нижчий вміст еритроцитів на 10,1 % ($P > 0,1$) та гемоглобіну на 8,4 % ($P > 0,05$), що вказує на зростання функції еритроцитарної системи, тобто повернення її до меж фізіологічної норми. Одночасно відмічаємо підвищення функціональної активності лейкоцитів у другій дослідній групі в порівнянні із контрольною на 12,8 % ($P > 0,05$). При цьому у крові знаходимо зростання фагоцитарної активності на 24,8 % ($P < 0,001$). На тлі змін кількості еритроцитів, лейкоцитів та фагоцитарної активності пройшло зростання показника загального білка сироватки крові в телят другої (дослідної) групи на 14,1 % ($P < 0,001$).

Таблиця

Показники ефективності специфічної імунпрофілактики телят при сальмонельозі з використанням комплексного вітамінного препарату "Інтравіт" та пробіотику "Ентеронормін" через місяць після проведення ревакцинації ($M \pm m$), $n=7$

Показники	Телята	
	I	II
Еритроцити, $10^{12}/л$	$6,9 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,5$
Гемоглобін, г/л	$137,6 \pm 3,8$	$126,3 \pm 4,3$
Лейкоцити, $10^9/л$	$10,2 \pm 0,49^{**}$	$11,5 \pm 0,39$
Фагоцитарна активність, %	$50,5 \pm 0,15$	$63,0 \pm 0,62^{***}$
Загальний білок сироватки крові,	$58,1 \pm 0,55$	$66,3 \pm 0,85^{***}$
Імуноглобуліни G ₁ крові, %	$5,6 \pm 0,73$	$9,1 \pm 1,2^*$
Т-лімфоцити крові, %	$56,6 \pm 1,5$	$60,7 \pm 1,74$
В-лімфоцити крові, %	$22,6 \pm 0,7$	$28,8 \pm 0,8^{***}$
Бактерицидність крові, %	$38,6 \pm 0,52$	$55,7 \pm 1,73^{***}$
Лізоцимна активність, %	$23,7 \pm 1,5$	$25,8 \pm 1,9$
Конц. гідроперекис. ліпідів	466 ± 15	417 ± 11
Конц. малонового діальдегіду	$6,6 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,3$
Акт. супероксиддисмутази	$16 \pm 0,8$	$16,2 \pm 0,4$
Акт. глутатіонпероксидази	$39,7 \pm 3$	$41,5 \pm 5$
Акт. глутатіонредуктази	$5,7 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,5$
Акт. глюк-6-фосфат дегідрогенази	$87,9 \pm 4$	$90,2 \pm 3$

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

Поряд з цим аналіз проведеного дослідження крові показав, що в телят другої групи при застосування вакцинації із повторною ревакцинацією проти сальмонельозу відмічається зростання імуноглобулінів G₁ крові в 1,6 рази ($P > 0,05$).

Одночасно в організмі телят завдяки використанню комплексного вітамінного препарату "Інтравіт" та пробіотику "Ентеронормін" після вакцинації із повторною ревакцинацією проходять позитивні зміни в лімфоцитарній системі, що привели до зростання тимус-залежних Т-лімфоцитів на 9,2 % ($P > 0,05$), а В-лімфоцитів на 27,4 % ($P < 0,001$) в телят дослідної групи.

Із змінами лейкоцитів, імуноглобулінів G₁, та Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарної активності відмічаємо зростання у телят II групи ("новий спосіб") бактерицидної активності сироватки крові, що є інтегральним фактором природної резистентності гуморального типу. Даний факт засвідчує здатність крові до самоочищення, а саме, наявність особливо розчинних речовин в крові, які здатні вбивати чи нейтралізувати мікробні клітини та, в тому числі, сальмонел. При цьому, у телят II групи зростання БАСК у порівнянні із телятами I групи становить 44,3, % ($P > 0,05$).

Аналіз таблиці також показує, що проходять зміни лізоцимної активності сироватки крові у телят II дослідної групи, а саме відмічається зростання ЛАСК в порівнянні із телятами першої групи на 8,9 % ($P > 0,1$).

Однак, слід зауважити, що дані зміни зумовлені саме змінами в концентрації гідроперекисів ліпідів, а саме зниженням їх рівня на 10,5 % ($P < 0,025$), малонового альдегіду на 18,2 % ($P > 0,05$). Проте, на фоні цього відмічаємо незначне зростання активності супероксиддисмутази на 1,3 % ($P > 0,1$), глутатіонпероксидази на 4,5 % ($P > 0,1$), а зростання активності глутатіонредуктази становило 15,8 % ($P > 0,1$). Поряд з цим, відмічено зміни в зростання активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази на 2,6 % ($P > 0,1$).

Отже, на основі аналізу результатів використання комплексного вітамінного препарату "Інтравіт" та пробіотику "Ентеронормін" на тлі вакцинації проти сальмонельозу можна зробити наступний висновок: використання комплексного вітамінного препарату "Інтравіт" та пробіотику "Ентеронормін" сприяє покращенню перекисного окиснення ліпідів в організмі телят і підвищенню антиоксидантного та імунного статусу і імунного потенціалу, при найбільш вираженій напруженості імунітету за використання його в ранньому постнатальному онтогенезі молодняку до даної хвороби, за рахунок зростання кількості лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, фагоцитарного числа, індексу і фагоцитарної активності, БАСК, ЛАСК, і Т- та В-

лімфоцитів. Вживання даних препаратів 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 прикладах конкретного виконання корисної моделі підтверджують ефективність заявленого способу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції антиоксидантної системи захисту організму та підвищення імунного статусу телят на тлі специфічної імунопрофілактики сальмонельозу, що включає застосування антиоксидантів та імуномодуляторів, який **відрізняється** тим, що телятам внутрішньом'язово вводять комплексний вітамінний препарат "Інтровіт" на другий день після народження і через кожні 5 днів до 2-місячного віку в дозі 3 см³ на голову та з 2- до 6-місячного віку через кожні 10 днів в дозі 5 см³ і одночасно *per os* задають препарат "Ентеронормін" у дозі 5 г на голову, розчинений у 10 см³ перекип'яченої води, перед згодовуванням молозива на 1-3 добу після народження, 4-6 добу - у випадку виникнення ознак діареї, та на 10 добу протягом 3 днів і кожного наступного місяця, до піврічного віку, повторюють 3-денний курс введення препарату у тій самій дозі, змішуючи розчинений у воді пробіотик разом з кормом, при цьому вакцинацію телят проти сальмонельозу проводять згідно інструкції по застосуванню.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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