



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102145** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 39/116 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2011 11797**
(22) Дата подання заявки: **14.03.2006**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.06.2013**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **60/661,352, Not furnished**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14.03.2005, 13.03.2006**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.02.2012, Бюл.№ 4**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2013, Бюл.№ 11**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **, а200711236/М, 14.03.2006**

(72) Винахідник(и):
**Кроулл Джеремі (US),
Руф Майк (US)**
(73) Власник(и):
**БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДІКА,
ІНК.,
2621 North Belt Highway, St. Joseph, Missouri
64506, United States of America (US)**
(74) Представник:
**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
KROLL JEREMY J ET AL: "Evaluation of protective immunity in pigs following oral administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis*" AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH, AMERICAN VETERINARY MEDICINE ASSOCIATION, US, vol. 65, no. 5, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 559-565.
FOX B C ET AL: "SAFETY AND EFFICACY OF AN AVIRULENT LIVE *SALMONELLA CHOLERAESUIS* VACCINE FOR PROTECTION OF CALVES AGAINST S DUBLIN INFECTION" AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH, AMERICAN VETERINARY MEDICINE ASSOCIATION, US, vol. 58, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 265-271.
LASARO M O ET AL: "Prime-boost vaccine regimen confers protective immunity to human-derived enterotoxigenic *Escherichia coli*" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 23, no. 19, 2 December 2004 (2004-12-02), pages 2430-2438.
WO 2005011731 A, 10.02.2005.
WO 02072015 A, 19.09.2002.
US 5580557 A, 03.12.1996.
US 2005031647 A1, 10.02.2005.
US 2003021802 A1, 30.01.2003.

(54) ІМУНОГЕННА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ *LAWSONIA INTRACELLULARIS*

(57) Реферат:

Винахід належить до комбінації, що містить авірулентний ізолят *Lawsonia intracellularis*, ослаблену *Salmonella spp.* та ослаблену *Erysipelothrix rhusiopathiae*, призначеної для застосування як лікарського засобу, а також до способу профілактики або лікування захворювань, викликаних *Salmonella spp.*, або

UA 102145 C2

Erysipelothrix rhusiopathiae, або *Lawsonia intracellularis*, який включає введення тварині, яка цього потребує, крім людини, i) авірулентного ізоляту *Lawsonia intracellularis*, та ii) ослабленої *Salmonella spp.*, що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаной *Salmonella spp.*, та iii) ослабленої *Erysipelothrix rhusiopathiae*, що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаной *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Посилання на споріднену заявку.

За даною заявкою заявляється пріоритет відповідно до попередньої заявки на патент США, серійний номер 60661352, поданої 14 березня 2005 р., зміст якої включений в даний опис повністю як посилання.

5 Передумови створення винаходу.

Даний винахід стосується комбінованих вакцин або полівалентних вакцин, які містять антиген *Lawsonia intracellularis* (*L. intracellularis*) і принаймні один інший антиген одного або декількох свинячих патогенів, відмінних від *L. intracellularis*. Більш конкретно даний винахід стосується імуногенних композицій, які мають ефективність відносно індукції імунної відповіді на інфекцію, яка викликається *L. intracellularis* і принаймні одним іншим хвороботворним для свиней організмом.

L. intracellularis, збудник проліферативної ентеропатії свиней ("ПЕС"), уражає практично всіх тварин, включаючи кроликів, тхорів, хом'яків, лисиць, коней і представників зовсім інших класів тварин, таких як страуси й ему. ПЕС являє собою розповсюджене захворювання, яке викликає діарею, у свиней на заклучній стадії відгодівлі й молодих племінних свиней, що характеризується гіперплазією й запаленням клубової кишки й ободової кишки. Воно часто є слабким і проходить саме по собі, однак у деяких випадках викликає постійну діарею, серйозний некротичний ентерит або геморагічний ентерит, що супроводжується високою смертністю.

Бактерії, зв'язані з ПЕС, були названі "*Campylobacter*-подібними організмами" (S. McOrist i in., Vet. Pathol., том 26, 1989, ст. 260-264). Потім бактерії-збудники були охарактеризовані як новий таксономічний рід й вид під загальноживаною назвою *Ileal symbiont* (IS) *intracellularis* (C. Gebhart i in., Int'l. J. of Systemic Bacteriology, тім. 43(3), 1993, стор. 533-538). В останні роки цим новим бактеріям була дана таксономічна назва *Lawsonia* (*L.*) *intracellularis* (S. McOrist i in., Int'l. J. of Systemic Bacteriology, том 45 (4), 1995, ст. 820-825). Ці три назви використовували взаємозаміно для позначення того самого організму, як він ідентифікований і описаний далі в даному описі. Постулати Коха були виконані: після інокуляції чистих культур *L. intracellularis* в організм вирощуваних звичайним чином свиней виникали типові для захворювання пошкодження й *L. intracellularis* повторно виділяли з ділянок пошкоджень. Найпоширеніша негеморагічна форма захворювання часто уражає свиней вагою 18-36 кг і характеризується раптовим початком діареї. Фекалії мають консистенцію від водянистої до пастоподібної, коричневатий колір або слабко пофарбовані кров'ю. Приблизно через 2 дні свині можуть виділяти фібринонекротичні утворення жовтого кольору, які формуються в клубовій кишці. Більшість із уражених захворюванням свиней видужують самі по собі, однак у значної кількості розвивається хронічний некротичний ентерит, який супроводжується прогресуючим виснаженням. Геморагічна форма характеризується блідістю шкіри, слабкістю й виділенням геморагічних або чорних дьогтеподібних фекалій. У вагітних молодих племінних свиней може відбуватися викидень. Пошкодження можуть мати місце в будь-якій ділянці нижньої половини тонкого кишечника, у сліпій кишці або ободовій кишці, але найбільш часто зустрічаються й найбільш виражені в клубовій кишці. Стінка кишечника товстішає, і брижа може ставати набряклою. Брижові лімфатичні вузли збільшуються. Слизова оболонка кишечника товстішає й стає зморшкуватою, вона може покриватися коричневою або жовтою фібринонекротичною плівкою, і іноді відбуваються петехіальні (точкові) крововиливи. У клубовій кишці або при проходженні через ободову кишку можна виявити жовті некротичні утворення. У хронічних випадках дифузійний некроз слизової оболонки може приводити до того, що кишечник стає твердим, що нагадує садовий шланг для поливання. В ободовій кишці часто виникають проліферативні пошкодження слизової оболонки, але їх можна виявляти тільки шляхом ретельного дослідження при розтині трупа. При розвинутій геморагічній формі захворювання в ободовій кишці присутні червоні або чорні дьогтеподібні фекалії, а в клубовій кишці присутні згустки крові. У цілому, *L. intracellularis* є найбільш важливою причиною втрат поголів'я свиней у Європі, а також у Сполучених Штатах.

L. intracellularis є облигатною внутрішньоклітинною бактерією, яку не можна культивувати за допомогою звичайних бактеріологічних методів на стандартних безклітинних середовищах, і передбачається, що для свого росту вона повинна приєднатися до клітин. В S. McOrist i in., Infection i Immunity, том 61 (19), 1993, ст. 4286-4292 і G. Lawson i in., J. of Clinical Microbiology, том 31 (5), 1993, ст. 1136-1142 описане культивування *L. intracellularis* з використанням моношарів щурячих епітеліальних клітин кишечника лінії IEC-18 у стандартних колбах для культури тканини. В US 5714375 і US 5885823, які обидва включені в даний опис як посилання повністю, описане культивування *L. intracellularis* у суспендованих клітинах-хазяїнах.

З існуючого рівня техніки добре відомі патогенні й непатогенні ослаблені штами бактерії *L. intracellularis*. Наприклад, в WO 96/39629 і WO 05/011731 описані непатогенні ослаблені штами

L. intracellularis. Інші ослаблені бактеріальні штами *L. intracellularis* описані в WO 02/26250 і WO 03/00665.

Причиною актинобацильозної плевропневмонії, яку скорочено означають також АБП, і гемофілійної плевропневмонії, є бактерії *Actinobacillus pleuropneumonia*. У цей час описано 15 сероварів, серйозність клінічних ознак варіюється для різних серовірусів і залежить від наявності інших факторів. Вважається, що серовіруси 1, 5, 9, 10 і 11 є більш вірулентними. Крім того, серовіруси 1, 9 і 11; 2, 6 і 8; і 4 і 7 можуть вступати в перехресну реакцію. До них чутливі свині незалежно від віку. Клінічними ознаками є раптове нездужання, що приводить до того, що тварини часто лежать пластом, і наявність високої ректальної температури, що становить 41,5 °С. Тварини, як правило, страждають від анорексії і не п'ють, їх кінцівки стають синюшними й холодними на дотик. Ціаноз може поширюватися по всьому тілу, і перед смертю можуть наступати труднощі з диханням, при цьому часто тварини дихають ротом. На морді й ніздрях можна бачити криваву піну, смерть, як правило, настає через 24-48 год. Гострими клінічними ознаками є наступні: великий відсоток тварин у групі знаходиться у стані депресії й лежить пластом, висока ректальна температура, яка становить 40,5-41 °С, анорексія, відсутність бажання пити, серйозний респіраторний дистрес-синдром, кашель, подих ротом, ціаноз, блювота й викидень. Підгострі клінічні ознаки включають періодичний кашель у групі свиней, загальну втрату апетиту й зниження росту. Серовар типу 3 характеризується виникненням артрити, ендокартиту й абсцесів. В уражених хронічним захворюванням чередах не можна досягти добового збільшення ваги, при цьому можна чути періодичний кашель.

Інфекція, яка викликається *Bordetella bronchiseptica*: Асимптоматичні свині можуть носити цю грамнегативну паличку, яка не утворює спор, в носовій порожнині й трахеях. У фермерських господарствах більш частими є субклінічні інфекції, однак можуть швидко виникати епізоотичні спалахи, що супроводжуються високою захворюваністю й смертністю. Захворювання передається за допомогою аерозолі або в статевій формі - через статевий контакт. Інфекція статевих органів може привести до безплідності, мертвонароджень і викиднів. Асимптоматичними носіями збудників у верхніх дихальних шляхах можуть бути деякі інші види тварин, включаючи собак, кішок, кроликів, щурів і мишей. Слід уникати контакту із цими потенційними хазяїнами. При розтині трупа можна виявити консолідацію легені й слизово-гнійний екссудат у бронхах, трахеях і середньому вусі.

Спірохетозний коліт викликається бактеріями *Brachyspira pilosicoli*. Ця інфекція, як правило, уражає 10-20-тижневих тварин на стадії відгодівлі або тварин на заключній стадії відгодівлі. Захворювання характеризується виснажливою діареєю вирощуваних свиней, яка не приводить до летального результату, що приводить до збільшення кількості днів, необхідних для завершення відгодівлі. Діарея приводить також до зниження ефективності відгодівлі й викликає водянисту діарею або часті рідкі випорожнення. Приблизно в половині свиней може спостерігатися діарея від короткочасної до постійної, від водянистої до слизової, від зеленої до коричневої без кров'яних виділень. Клінічні ознаки більш часто проявляються через 10-14 днів після змішання й зміни корму. Свиняча дизентерія викликається бактеріями *Brachyspira hyodysenteriae*. Зараз відомі дванадцять серотипів. Клінічні ознаки в ураженій захворюванням череді включають діарею, швидку втрату кондиції в деяких свиней, підвищену волосатість, зневоднювання, хворобливий живіт і загибель однієї або двох свиней до того, як в інших свиней виявилися які-небудь ознаки. При великому спалаху в необроблених чередах можуть бути уражені всі вікові групи від поросят-сисунців до дорослих свиноматок.

Бруцельоз викликається бактеріями роду *Brucella* і характеризується викиднем, затримкою відділення плаценти, безплідністю, орхітом у кнурів і серйозним метритом у свиноматок. У поросят захворювання характеризується паралічем задніх кінцівок і кульгавістю. Захворювання у свиней викликається майже винятково біоварами *Brucella suis* 1, 2 і 3. *Brucella suis* можуть носити й передавати свиням велика кількість інших видів ссавців. Інфекція поширюється швидко й викликає велику кількість викиднів у невакцинованих чередах. Передача збудників відбувається в основному при контакті з іншою свинею, хоча можлива також передача статевим шляхом. Встановлення серологічного діагнозу може бути утруднене внаслідок присутності порівняно поширеного організму *Yersinia enterocolitica* O:9, що має загальний антиген з *Brucella* і часто є причиною помилкових позитивних результатів. Пошкодження, які виявляють після розтині трупа, як правило, включають метрит і орхіт, і можуть включати також абсцеси, іноді з некротичними вогнищами в печінці.

Епідемічна діарея свиней (ЕДС) викликається коронавірусом, частково подібним до того, який викликає інфекційний гастроентерит (ІГЕ). Цей вірус широко розповсюджений у Європі. Вірус ушкоджує ворсинки в кишечнику, зменшуючи тим самим абсорбуючу поверхню, що супроводжується втратою рідини й зневодненням. Після зараження вірусом чутливої племінної

череди у тварин через дві-три тижні розвивається сильний імунітет. Потім імунітет, який передається з молозивом, захищає поросят. Як правило, вірус спонтанно зникає із племінних черід, насамперед з нечисленних (< 300 свиноматок). Гострі спалахи діареї виникають у тому випадку, коли вірус уперше вносять у чутливу популяцію. У таких випадках може бути уражене до 100 % свиноматок, що характеризується діареєю від слабкої до дуже водянистої. Розрізняють дві клінічні картини: ЕДС типу I уражає тільки свиней на стадії відгодівлі, тоді як ЕДС типу II уражає свиней всіх віків, включаючи поросят-сисунців і зрілих свиноматок. Інкубаційний період становить приблизно 2 дні, і діарея триває 7-14 днів. У поросят-сисунців захворювання може мати ступінь важкості від середнього до серйозного й смертність може становити аж до 40 %. У більших племінних чередах, особливо якщо їх тримають на вигулї, не всі самки можуть бути інфіковані відразу на початку й тому може виникати рецидив. Він може виникати тільки в поросят, які ссуть свиноматок, що не мають материнських антитїл, і тому носить спорадичний характер.

Clostridium являє собою грампозитивну бактерію, яка всюди зустрічається і належить до сімейства Clostridiaceae, яку, як правило, виявляють у ґрунті, але яка зустрічається також у природних умовах у кишечнику більшості видів тварин. Інфекції, які викликаються *C. difficile* у свиней, характеризується серйозною едемою брижі ободової кишки, діареєю й едемою інших тканин, таких як гідроторакс. Клостридійний (Clostridium) ентерит у свиней викликається *C. perfringens* і характеризується хронічним ентеритом, який супроводжується діареєю, втратою ваги й жаром. Інфекція, яка викликається *C. perfringens* типів A, B і C, приводить до серйозного ентериту, дизентерії, токсинемії й високої смертності в молодих свиноматок. Типи B і C обидва приводять до утворення β -токсину, який має сильну некротизуючу здатність й приводить до летального результату і який відповідає за серйозні пошкодження кишечнику. Цей токсин чутливий до протеолітичних ферментів, і захворювання зв'язане з інгібуванням протеолізу в кишечнику. Передбачається, що молозиво свиноматок, що містить інгібітор трипсину, являє собою фактор, який впливає на чутливість молодих поросят. Захворювання може викликати раптову смерть поросят молодше одного тижня, яка, як правило, відбувається протягом перших 3 днів після народження. У більш дорослих поросят ентерит, який викликається *Clostridium*, приводить до потовщення тонкого кишечнику, що утрудняє абсорбцію корму й поживних речовин. Як правило, поросята вмирають у результаті комбінованого впливу інфекції й недостатності поживних речовин. Смерть може наступати протягом декількох годин, однак у менш серйозних випадках тварини виживають протягом декількох днів і можливе видужання після закінчення періоду, який становить декілька днів. Основне пошкодження у всіх видів тварин обумовлене геморагічним ентеритом, який супроводжується виразкою слизової оболонки. У цілому, уражена частина кишечнику виглядає темно-синьо-фіолетовою й на перший погляд уражена інфарктом, зв'язаним із брижовим перекутом. Можна досліджувати мазки вмісту кишечнику для виявлення великої кількості грампозитивних паличкоподібних бактерій і одержувати фільтрати для виявлення токсину й наступної ідентифікації за допомогою нейтралізації специфічною антисироваткою. Було зроблене припущення, яке однак дотепер не знайшло підтвердження, що *Clostridium novyi* є причиною раптової смерті великої рогатої худоби й свиней, які одержують корм із високим вмістом зерна, і в яких не могли бути виявлені раніше існуючі пошкодження печінки. Токсини, які приводять до летального результату, й некротизуючі токсини (насамперед α -токсин) ушкоджують паренхіму печінки, дозволяючи тим самим бактеріям розмножуватися й продукувати кількість токсину, що приводить до летального результату. Як правило, смерть настає раптово при відсутності добре виражених ознак. Уражені тварини відстають від череди, приймають лежаче положення на груди й умирають протягом декількох годин. Більшість випадків відбувається влітку й ранньою осінню, коли зараження печіночними трематодами досягає максимуму. Захворювання превалює в 1-4-літніх овець і його поширення обмежене тваринами, інфікованими печінковими трематодами. Відрізнити його від гострого фасціольозу може бути важко, але блискавична загибель тварин, у яких при розтині трупа виявляють типові пошкодження, дозволяє припустити наявність інфекційного некротичного гепатиту. Найбільш характерними пошкодженнями є сірувато-жовті некротичні вогнища в печінці, які часто виникають на шляхах переміщення молодих трематод. Іншими загальними характерними ознаками є збільшений перикард, заповнений рідиною солом'яного кольору, і надлишкова кількість рідини в черевній порожнині й порожнині грудної клітки. Як правило, є великі руйнування капілярів у підшкірній тканині, які викликають фарбування сусідніх ділянок шкіри в чорний колір (звідси загальноновживана назва "чорна хвороба"). *Clostridium septicum* виявляють у ґрунті й вмісті кишечнику тварин (включаючи людину) в усьому світі. Зараження звичайно відбувається в результаті внесення в рану забруднення, що містить омертвілу тканину, ґрунт або деякі інші речовини, що послаблюють

тканину. Може відбуватися зараження ран, викликаних нещасним випадком, кастрацією, обрізанням хвоста, антисанітарною вакцинацією й родами. Загальні ознаки, такі як анорексія, інтоксикація й сильний жар, можуть виникати протягом періоду часу від декількох годин до декількох днів після провокуючого пошкодження. Місцеві пошкодження являють собою м'які припухлості, які викликають біль при натисненні й швидко поширюються внаслідок утворення великої кількості ексудату, який інфільтрується в підшкірну й внутрішньом'язову сполучну тканину в пошкоджених ділянках. Нагромадження газу не є звичайним явищем. Злоякісна едема, зв'язана з розривами, характеризується вираженою едемою, серйозною токсинемією і настанням смерті через 24-48 год. Правцева токсинемія викликається специфічним нейротоксином, який продукується *Clostridium tetani* у некротичній тканині. Майже всі ссавці, включаючи свиней, чутливі до цього захворювання. Хоча правець розповсюджений у всьому світі, існують деякі області, такі як північна область Скелястих гір у США, де організм рідко зустрічається в ґрунті й де правець майже невідомий. У цілому, зустрічальність *C. tetani* у ґрунті й кількість захворювань правцем людини вище в спекотних областях різних континентів. *Clostridium tetani*, анаеробний організм, який утворює термінальні сферичні спори, виявляють у ґрунті й кишковому тракту. У більшості випадків він проникає в тканині через рани, насамперед через глибокі колоті рани, які забезпечують придатні анаеробні умови.

Escherichia coli являє собою бактерію сімейства *Enterbacteriaceae* і вона є одним з основних типів бактерій, які зустрічаються в природних умовах у тонкому кишечнику всіх ссавців. Хоча, як правило, вони є нешкідливими, деякі штами *E. coli* можуть продукувати численні екзо- і ендотоксини, які викликають інфекцію й захворювання. Термолабільні (ТЛ) і термостабільні (ТС) ендотоксини активно продукуються різними штамми й викликають понос. Захворювання, яке зумовлює едему і яке викликається варіантом *Shigella*-подібного токсину типу II (SLT-IIe), Stx2e і веротоксином, впливає на стінку малих артерій, приводячи до утворення едеми. Ендотоксини, такі як ліпід А (Lipid A), відіграють роль у розвитку маститу й інфекцій сечового тракту. Інфекція, яка викликається *E. coli*, характеризується численними різними симптомами, що залежать від конкретного штамму, який бере участь у зараженні, які включають діарею, опущені очі, хирлявість, помітну втрату ваги, уповільнений ріст, депресію, едему кишечника, мастит, цистит, пієлонефрит і смерть. Штами *E. coli* можна класифікувати й присвоювати їм код відповідно до їх клітинної оболонки (О-антигени) і фімбрії (F-антигени). Наприклад, понос часто зв'язаний з *E. coli* Abbotstown: O147, F4, F5, у той час як едема кишечника зв'язана з фімбріями F18. Правильна ідентифікація коду важлива для вибору необхідної вакцини. Інфекції, які викликаються *E. coli*, послаблюють імунну систему свиней, і смерть часто настає внаслідок вторинних інфекцій і захворювань.

Енцефаломіокардит або ЕМК уражає й викликає захворювання у великій кількості видів хребетних тварин, однак свині є найбільш чутливим видом сільськогосподарських тварин. Вірус енцефаломіокардиту розповсюджений у усьому світі, але має різну патогенність і вірулентність в різних країнах і регіонах. У більшості країн Європи, насамперед у країнах ЄС, він є порівняно слабким або непатогенним і вказане захворювання у свиней виявляють рідко. В Австралії штами цього вірусу, очевидно, мають набагато більшу вірулентність для свиней, ніж у Новій Зеландії. Вірулентні штами у Флориді, країнах Карибського басейну й, очевидно, у Центральній Америці, вражають серце й викликають смерть, у той час як штами на Середньому Заході США викликають проблеми, зв'язані з репродуктивністю. Існує тенденція до підвищення клінічних випадків захворювання у свиней, коли чисельність щурів збільшується до рівнів епідемії. Свині можуть заражатися від щурів або через забруднений щурами корм або воду. Очевидно, це захворювання не поширюється легко серед свиней. В уражених чередах, як правило, відсутні клінічні ознаки у свиней на стадії відлучення від грудного вигодовування й на стадії відгодівлі.

Еперитрозооноз являє собою рикетсійне (гематрофне) захворювання, яке викликається *Eperythrozoon suis*, позаклітинною бактерією, що прикріплюється до мембран свинячих еритроцитів, індукуючи їх деформацію й пошкодження. Захворювання характеризується анемією й жовтяницею (фарбування мембран слизової оболонки, склери й внутрішнього вуха в жовтий колір). Воно може приводити до зниження відсотка запліднюваності, деяких інших проблем, зв'язаних з репродукцією, і навіть до смерті.

Свиняча краснуха викликається бактерією *Erysipelothrix rhusiopathiae*, яку виявляють у більшості, якщо не у всіх свинарських фермах. До 50 % тварин можуть носити її у своїх ніздрях. Бактерія завжди присутня або в організмі свині, або в її оточенні, оскільки вона екскретується зі слиною, фекаліями або сечею. Її виявляють також у багатьох інших видів, включаючи птахів і овець, і вона може виживати поза організмом свині в легких ґрунтах протягом декількох тижнів і більше. Таким чином, її неможливо видалити із череди. Очевидно, заражені фекалії є основним джерелом інфекції, насамперед худоби на стадії відгодівлі й заключної стадії відгодівлі.

Бактерія може викликати захворювання сама по собі, однак супутня вірусна інфекція, така як PRRS (репродуктивно-респіраторний синдром свиней) або грип, можуть приводити до спалахів захворювання. Захворювання порівняно рідко зустрічається в поросят віком до 8-12 тижнів завдяки захисту, який забезпечується материнськими антитілами, які передаються від свиноматки з молозивом. Найбільш чутливими тваринами є свині на стадії відгодівлі, невакциновані молоді племінні свині й свиноматки, що родили до 4-х раз. Бактерія розмножується в організмі й проникає в кровотік, викликаючи септицемію. Клінічні симптоми визначаються швидкістю розмноження й рівнем імунітету у свиней.

Хвороба Глассера викликається бактерією *Haemophilus parasuis* (Hps), у якої є принаймні п'ятнадцять різних типів. Її виявляють в усьому світі, і ці організми присутні навіть у дуже здорових чередах. Якщо такі череди створюють із використанням SPF - (specific-pathogen-free, вільний від специфічних патогенів)- або MEW - (mission expected worth, очікувана вартість виконання завдання) - методів і вони вільні від Hps, то такі череди можуть бути повністю знищені після того, як піддадуться першому зараженню, яке викликає захворювання, що нагадує сибірську виразку, яке супроводжується високою смертністю свиноматок. У більшості черід, у яких бактерія є ендемічною, свиноматки виробляють сильний материнський імунітет, який, звичайно зберігається в їх потомства до 8-12-тижневого віку. У результаті цього вплив інфекції на тварин, яких відлучили від грудного вигодовування, як правило, відсутній або є мінімальним. Однак захворювання може проявлятися в поросят-сисунців. Свині, як правило, стають субклінічно інфікованими, якщо вони ще захищені материнським антитілом, і потім виробляють свою власну імунну відповідь. Однак коли материнський імунітет проходить до того, як вони стають інфікованими, у них може розвинути серйозне захворювання. Це відбувається, як правило, через якийсь час після відлучення від грудного вигодовування. Бактерія може діяти також як вторинний патоген при інших захворюваннях, що мають важливе значення, насамперед при ензоотичній пневмонії (ЕП) (*Mycoplasma hyopneumoniae*). Спалахи захворювання іноді виникають у поросят-сисунців, особливо в чередах молодих племінних свиней. Hps уражає гладкі поверхні суглобів, оболонки кишечника, легенів, серця й головного мозку, викликаючи пневмонію, інфекцію перикарда, перитоніт і плеврит. Воно поширюється респіраторним шляхом. Захворювання, яке викликається Hps, рідко зустрічається у свиноматок, доти, поки свиноматка, яка не дає молока, є необробленою. Іноді в молодих племінних свиней може проявлятися кульгавість або ригідність, невеликі припухлості над суглобами й сухожиллями й у рідких випадках менінгіт. У поросят гостре захворювання проявляється в тому, що свині швидко впадають у депресію, яка супроводжується підвищеною температурою, відсутністю апетиту й небажанням вставати. Однією з характерних ознак є короткий кашель (2-3 рази). Нерідкі випадки раптової смерті поросят-сисунців, що виглядають здоровими. Відомо також, що Hps викликає в окремих випадках артрит і кульгавість, що супроводжується жаром і втратою апетиту. Хронічне захворювання характеризується тим, що приводить до блідого кольору свиней і поганій відгодівлі. Можуть мати місце також випадки раптової смерті. На стадії відлучення від грудного вигодовування й відгодівлі свині, уражені хворобою Глассера, швидко впадають у депресію або навіть зненацька гинуть. До інших симптомів належать підвищена температура, анорексія, небажання вставати, ознаки нервового захворювання, такого як менінгіт, який супроводжується судомогами й конвульсіями, і поганий зовнішній вигляд свиней, які виглядають виснаженими й волосатими. У молодих свиней на стадії відгодівлі симптомами, які найбільш часто зустрічаються, є: гарячка, слабкий менінгіт, артрит, кульгавість, пневмонія, інфекція перикарда, перитоніт і плеврит. І в цьому випадку характерною рисою є короткий кашель (2-3 рази).

Лептоспіроз являє собою заразне захворювання тварин, включаючи людину, яке викликається різноманітними імунологічно різними лептоспірозними сероварами, більшість із яких належать до підгруп *Leptospira interrogans*. Існує п'ять сероварів і груп, що мають важливе значення для свиней: *pomona*, *australis*, *tarassovi*, *canicola*, *icterohaemorrhagicae* і *grippotyphosa*. Інфекції можуть бути асимптоматичними або викликати різні ознаки, включаючи анорексію, пірексію, апатію, жовтяницю, викидні, випадки мертвородження й деякі інші проблеми, зв'язані з репродукцією, і смерть. Після гострої інфекції лептоспіри часто локалізуються в нирках або репродуктивних органах, утворюючи розкидані дрібні сірі вогнища осередкового інтерстиціального нефриту, і виділяються із сечею іноді в більших кількостях протягом декількох місяців або років. Оскільки організми виживають у поверхневих водах протягом тривалих періодів часу, захворювання часто переноситься водою. У США захворювання в основному обумовлено сероварами *Leptospira hardjo*, *Leptospira pomona* і *Leptospira grippotyphosa*. Встановлення діагнозу може бути утруднено, оскільки титри антитіл можуть бути короточасними, зберігаючись протягом періоду менше місяця. Крім того, *Leptospira* можна

виявити також у здорових тварин. Серовар *L. australis bratislava* найбільш часто зв'язаний із проблемами репродукції. Для хронічно інфікованих черід характерні викидні, мертвонародження й ослаблені поросята.

Туберкульоз уражає ссавців, включаючи людину, птахів і свиней. Організм-збудник, *Mycobacterium tuberculosis*, поділяють на типи: людський, бичачий і пташиний. Пташиний тип називають *M. avium* або більш часто *avian/intracellulare*-комплексом, оскільки він не являє собою однорідний вид. Сам *M. avium* заражає в основному птахів, але його виявляють також у навколишньому середовищі поряд з *M. intracellular*, що переважно є сапрофітом або вільно живучим організмом. Свині рідко заражаються людським або бичачим типом, однак, як правило, заражаються *avian/intracellulare*-комплексом. *Avian/intracellulare*-комплекс викликає також субклінічну не прогресуючу інфекцію в здорової людини. Основна причина для занепокоєння полягає в тому, що він може викликати серйозне захворювання в людей з ослабленою імунною системою й людей, що страждають від СНІДу. У більшості країн прийнято, якщо при забої виявляють пошкодження в шиї, то бракують всю голову, а якщо пошкодження виявляють у брижових лімфатичних вузлах, які проникають у кишечник, то бракують всі внутрішні органи. Якщо вони поширені більш широко по тілу, що трапляється рідко, то вся туша може бути забракована або піддана стерилізації. Якщо інспектор з м'яса пропустив невеликі пошкодження, то звичайна кухонна теплова обробка руйнує організм. У всіх свиней інфекція викликає появу невеликих вузликів у лімфатичних вузлах шиї й вузлів, які проникають у тонкий кишечник. У переважній більшості випадків пошкодження не прогресують, вони не поширюються по всьому тілу, не приводять до захворювання свиней і не екскретуються. Клінічні симптоми не проявляються й не видно відмінностей в продуктивності між зараженими й незараженими свинями.

Mycoplasma hyopneumoniae (*M. hyo*) являє собою невелику бактерію (400-1200 нм), що належить до сімейства *Mycoplasmataceae*. *M. hyo* зв'язана з ензоотичною пневмонією, респіраторним захворюванням свиней, яке часто виявляють у свиней, які знаходяться на стадії відгодівлі й на стадії завершальної відгодівлі. *M. hyo* уражає війки епітеліальних клітин трахеї й легенів, приводячи до припинення пульсацій війок (циліостаз) і, зрештою, до скорочення площі легенів. Залежно від ступеня розвитку захворювання зниження добового збільшення живої ваги зараженої свині може становити аж до 17 %. Ензоотична пневмонія поширена в популяції свиней і присутня майже в кожній свинячій череді. Вважається, що *M. hyo* є первинним патогеном, що полегшує проникнення PRRSV і інших респіраторних патогенів у легені. Секвеновані геноми трьох індивідуальних штамів, 232, J і 7448 (*Minion* і ін., *J. Bacteriol.* 186, 2004, сто. 7123-7133; *Vasconcelos* і ін., *J. Bacteriol.* 187, 2005, ст. 5568-5577).

Викликане парвовірусом захворювання свиней приводить до проблем, зв'язаних з репродукцією. Збудником є невеликий ДНКовий вірус, що не має оболонки. Плід являє собою тільки одну із груп, які уражає вірус, і вплив на плід залежить від віку, у якому відбулося його зараження. У віці 10-30 днів інфекція приведе до смерті й реабсорбції плода. У віці 30-70 днів інфекція приведе до смерті й муміфікації. І в період від 70 днів до народження інфекція приводить до народження ослаблених поросят і муміфікації. Захворювання може проникати через плаценту й потім переміщатися по матці до кожного плода. У свиноматок клінічними ознаками є мертвонародження, муміфіковані поросята, смерть ембріонів, безплідність і одержання істотно зниженого живого приплоду. Викидень не є характерною ознакою парвовірусної інфекції.

Легеневий пастерельоз викликається *Pasteurella multocida*. Зараження збудником, як правило, являє собою кінцеву стадію респіраторного синдрому після відлучення від грудного вигодовування. Клінічні ознаки проявляються в трьох формах, гостра форма найбільш часто зв'язана із серотипом *B P. multocida*. У тварин виникає задишка, утруднене дихання, анемія, сильний жар (42,2 °C), занепад сил і, зрештою, настає смерть. У деяких випадках живіт стає фіолетовим і плямистим. Друга форма являє собою підгостру форму, яка характеризується плевритом, кашлем і утрудненим подихом. Свині можуть істотно втрачати у вазі, і в них може істотно вповільнюватися або повністю бути відсутнім ріст, що приводить до серйозних наслідків відносно тчки у свиней. Хронічна форма характеризується періодичним кашлем, анемією й супроводжується слабким жаром або він може бути відсутнім. Ця форма, як правило, уражає свиней 10-16-тижневого віку.

Цирковірус свиней являє собою невеликий (діаметром 17-22 нм) ікосаедральної форми ДНКовий вірус, який не має оболонки і який несе одноланцюговий циклічний геном. Послідовність цирковірусу свиней типу 2 PCV2 приблизно на 80 % ідентична до послідовності цирковірусу свиней типу 1 (PCV1). Однак, на відміну від PCV1, який, як правило, є невірулентним, у свиней, інфікованих PCV2, проявляється синдром, який звичайно називають

синдромом мультисистемного виснаження після відлучення від грудного вигодовування (СПМВ). СПМВ із клінічної точки зору характеризується виснаженням, блідістю шкіри, хирлявістю, респіраторним дистрес-синдромом, діареєю й жовтяницею. У деяких уражених захворюванням свиней проявляється комбінація всіх симптомів, у той час як в інших свиней проявляються тільки

5 один або два із вказаних симптомів. При розтині трупа виявляють також мікроскопічні й макроскопічні пошкодження багатьох тканин і органів, причому найбільш часто пошкодження зустрічаються в лімфоїдних органах. Виявлено виражену кореляцію між кількістю нуклеїнової кислоти або антигеном PCV2 і серйозністю мікроскопічних лімфоїдних пошкоджень. Рівні смертності у свиней, уражених PCV2, можуть досягати 80 %.

10 Репродуктивно-респіраторний синдром свиней (PRRS) викликається вірусом, який був уперше виділений і класифікований як артерівірус в 1991 р. Синдром захворювання вперше був виявлений у США в середині 1980-х років і був названий "загадковою хворобою свиней". Його називають також хворобою "синіх вух". Назва артерівірус свиней було запропоновано

15 недавно. Вірус PRRS має виражену афінність до макрофагів, насамперед макрофагів, які знаходяться у легенях. Макрофаги є частиною захисної системи організму. Ті, які присутні в легені, називають альвеолярними макрофагами. Вони поглинають і видаляють проникаючі бактерії й віруси, однак у випадку вірусу PRRS цього не відбувається. Замість цього вірус розмножується усередині них, у результаті чого утворюється велика кількість вірусів, і викликає загибель макрофагів. Потрапивши один раз у череду, вона може залишатися в ньому й

20 зберігати активність протягом необмеженого періоду часу. Руйнується до 40 % макрофагів, внаслідок чого виходить із ладу більша частина захисного механізму, і це дає можливість бактеріям і іншим вірусам розмножуватися й ушкоджувати організм. Звичайним прикладом цього є помітне підвищення серйозності ензоотичної пневмонії у тварин на стадії відгодівлі/завершальної стадії відгодівлі після їх зараження вірусом PRRS. Може знадобитися

25 аж до року для того, щоб вся племінна худоба, особливо у великих чередах, уперше виявився зараженою, і хоча, очевидно, вірус поширюється в череді швидко, може пройти 4-5 місяців, перш ніж принаймні 90 % свиноматок стануть серопозитивними. Деякі свиноматки залишаються незараженими. Крім того, не є рідкістю, що в чередах свиноматок через 1-2 року після інфекції залишається менше 20 % серологічно позитивних тварин. Однак це не означає, що вони

30 обов'язково ще не мають імунітету й що вони не передають імунітет своєму потомству. Дорослі тварини виділяють вірус протягом набагато більш короткого періоду часу (14 днів) у порівнянні зі свинями на стадії відгодівлі, які можуть виділяти його протягом 1-2 місяців. Клінічна картина може дуже сильно варіюватися від череди до череди. Як орієнтир можна прийняти, що для кожних трьох черід, уперше уражених PRRS, в одній з них не буде розпізнаваних ознак захворювання, у другій можуть бути ознаки слабого захворювання, а в третій ознаки від

35 середнього до серйозного захворювання. Причини цього до кінця не з'ясовані. Однак, чим кращий стан здоров'я в череді, тим менш серйозним є вплив захворювання. Може виявитися, що вірус піддається мутації при розмноженні, що приводить до появи деяких штамів, які мають сильну вірулентність, і деяких штамів, які не мають вірулентності. PRRS уражає всі типи черід, включаючи череди з дуже гарним або звичайним станом здоров'я, які утримуються як у приміщеннях, так і під відкритим небом, незалежно від розміру.

Вірус псевдосказу називають також вірусом сказу свиней або вірусом герпесу Suid; збудником захворювання є ДНКовий вірус герпесу, що має оболонку. У необроблених чередах у новонароджених свиней присутній цілий ряд нервових симптомів від судом до втрати координації. Параліч задніх кінцівок може приводити до того, що поросята сидять у позі, що нагадує собачу. Крім того, має місце високі рівні смертності. У поросят, яких відлучили від грудного вигодовування, ознаки, зв'язані із центральною нервовою системою, можуть бути знижені, але вони можуть супроводжуватися посиленням респіраторних симптомів. Часто респіраторні захворювання зв'язані із вторинними інфекціями. Поросята, яких відлучили від

50 грудного вигодовування, можуть марніти, мати вповільнення ростів і часто бувають низькорослими. У свиней на стадії відгодівлі ознаки, зв'язані із центральною нервовою системою продовжують слабшати, у той час як респіраторні симптоми підсилюються. Ступінь респіраторного захворювання залежить від наявності й серйозності вторинних інфекцій. У дорослих тварин переважають симптоми, зв'язані з репродуктивністю. У свиноматок можуть відбуватися викидні й тварини, заражені незадовго до пологів, з великою ймовірністю можуть народити мертвнонароджених або ослаблених поросят. У добре організованих чередах клінічні симптоми можуть бути слабкими.

Ротавірусна інфекція являє собою вірусну інфекцію, яка широко поширена в популяціях свиней. Вона присутня в більшості, якщо не у всіх чередах свиней, і супроводжується майже

60 100 %-ною сероконверсією у поголів'я дорослих тварин. Ще однією епідеміологічною

особливістю є живучість цього вірусу за межами організму свині, причому він має стійкість до змін навколишнього середовища й до багатьох дезінфікуючих засобів. Материнські антитіла зберігаються протягом 3-6 тижнів, після чого свині стають чутливими до інфекції, однак контакт із вірусом не обов'язково приводить до захворювання. Оцінки показують, що тільки 10-15 % випадків діареї у свиней ініціюються первинною ротавірусною інфекцією. У зрілій череді захворювання з'являється після того, як поросята досягають 7-10-денного віку. З віком воно здобуває усе менш важливе значення. Однак якщо присутні патогенні штами *E. coli*, то може розвиватися серйозне захворювання з високим рівнем смертності.

Зараження *Salmonella* spp. може викликати діарею у тварин незалежно від віку, насамперед у тих, які піддаються стресу, утримуються в тісноті або одержують сильно забруднений корм або воду. Сальмонельоз викликається багатьма видами сальмонел і характеризується із клінічної точки зору наявністю одного або декількох із трьох основних синдромів - септицемії, гострого ентериту й хронічного ентериту. Зустрічальність захворювання зростає при інтенсифікації скотарських виробництв. Хоча інфекцію у свиней можуть викликати різні типи сальмонел, класичними прикладами сальмонел, що виявляють у свиней, є *S. choleraesuis* і *S. typhimurium*. Виникаючи в результаті зараження більшістю видів сальмонел клінічні картини не розрізняються між собою, різні види сальмонел відрізняються один від одного своєю епідеміологією. Іноді придатними маркерами для епідеміологічних досліджень можуть служити профіль плазмід і схеми стійкості до лікарських засобів. Септимічний сальмонельоз часто асоційований з *S. choleraesuis*. У заражених поросят проявляється небажання рухатися, анорексія й висока температура (40,5-41,6 °C), і може виникати легкий кашель. Можна виявляти також мертвих поросят із ціанозними кінцівками. *S. choleraesuis* викликає одне з захворювань, яке рідко зустрічаються, що може приводити як до пневмонії, так і до діареї, причому смертність серед заражених поросят часто буває високою. Ентероколіт, як правило, зв'язаний з більш розповсюдженим видом *S. typhimurium*. Інфекції характеризуються жовтою або водянистою діареєю, при розвитку інфекції виділення можуть містити кров або слиз. Смертність є низкою й часто зв'язана зі зневоднюванням і дефіцитом калію в результаті діареї. Фекалії інфікованих тварин можуть забруднювати корм і воду, свіже й оброблене м'ясо з боєнь, продукти рослинного й тваринного походження, які застосовують як добрива або корми, пасовища й землі, придатні для випасу й багато інертних матеріалів. При цьому *S. choleraesuis* рідко зустрічається в кормі. Сальмонела може передаватися також безпосередньо шляхом контактів з інфікованою твариною. Сальмонела може виживати протягом місяців у вологих теплих місцях, таких як приміщення для годівлі свиней або сховища для води. Гризуни й дикі птахи також є джерелами інфекції. Поширеність інфекції варіюється залежно від видів тварин і країн, і вона набагато перевищує кількість випадків клінічного захворювання, що звичайно збільшується стресовими ситуаціями, такими як раптове позбавлення корму, транспортування, посуха, тіснота, пологи й введення деяких лікарських засобів.

Ексудативний епідерміт викликається бактерією *Staphylococcus hyicus*, що звичайно живе на шкірі, не викликаючи захворювання. Невідомо, з якої причини іноді вона викликає спалахи дерматиту, що супроводжується виділенням жирної рідини. Бактерія виробляє токсини, які абсорбуються системою й ушкоджують печінку й нирки. У поросят-сисунців захворювання звичайно обмежується окремими тваринами, однак воно може являти собою більшу проблему для нових молодих племінних черід і свиней, яких відлучили від грудного вигодовування. Протягом лічених днів безпосередньо перед опоросом бактерія дуже сильно розмножується в піхві свиноматки, у результаті чого поросята заражаються в процесі пологів або відразу після цього. У свиноматок симптомами є рідкі, але локалізовані пошкодження, які можна виявити, насамперед, за рилом і очима. Поросята із серйозними ураженнями можуть гинути. У поросят симптомами є локалізовані пошкодження на боках і за вухами. Пошкодження, як правило, починаються з утворення невеликих темних локалізованих ділянок на рилі або на ногах. Шкіра на боках в ділянці живота й між ногами набуває коричневого кольору, що поступово охоплює все тіло. Більші ділянки шкіри стають зморшкуватими й лупляться й жирними на дотик. У серйозних випадках шкіра стає чорною внаслідок некрозу, і поросята гинуть. Якщо свиноматка передала якоюсь мірою імунітети поросяті, то картина є більш локалізованою і являє собою невеликі кільцеві пошкодження діаметром приблизно 5-10 мм, які не розширюються. У свиней на стадіях відлучення від грудного вигодовування й відгодівлі симптоми звичайно починаються приблизно через 3 дні після відлучення від грудного вигодовування і являють собою локалізовані коричневі ділянки інфекції або дерматиту навколо рила або на ногах, у яких є пошкодження шкіри. У цих ділянках можуть з'являтися виразки. Шкіра на боках в ділянці живота й між ногами набуває коричневого кольору, який поступово охоплює все тіло. Більші ділянки шкіри стають зморшкуватими й лупляться й набувають темну жирну текстуру, і в серйозних

випадках шкіра стає чорною. У таких випадках тварини, як правило, гинуть через токсини, які продукують стафілококові організми. У розплідниках може бути заражено аж до 15 % популяції, причому звичайним явищем є зневоднювання.

Стрептококовий менінгіт викликає запалення мозкових оболонок, які являють собою мембрани, що покривають головний мозок. У поросят-сисунців він, як правило, викликається бактеріями *Streptococcus* spp, наприклад, *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, або іноді такими бактеріями, як *E. coli*, і іншими стрептококами. *S. suis* має багато серотипів. У більшості країн *S. suis* типу 1 є основним збудником для поросят-сисунців, але в інших країнах це може бути не так. Наприклад, у Данії таким збудником є тип 7. *S. suis*, особливо типів 1 і 14, викликає також проблеми, зв'язані із суглобами. *S. suis* зберігається протягом тривалих періодів часу в ніздрях і може передаватися поросят-сисунцям від свиноматки або від інших поросят. Молозиво свиноматки також забезпечує різний рівень імунітету. Стрептококовий менінгіт у поросят-сисунців виникає спорадично в окремих поросят. Стрептококовий менінгіт може бути важким у поросят-сисунців, коли організм уперше попадає в череду, або коли він є вторинним по відношенню до інфекції PRRS.

Хвороба Ауескі або ХА являє собою, захворювання свиней, яке має важливе значення і яке викликається вірусом герпесу свиней. Вірус може залишатися схованим у нервах свині в стані носійства протягом тривалих періодів часу й потім реактивуватися. Потрапивши один раз у череду, вірус, як правило, залишається в ній й може постійно впливати на різних рівнях на репродуктивні характеристики. Вірус може виживати аж до трьох тижнів за межами організму свині. Гострі спалахи захворювання можуть виникати тоді, коли вірулентні штами вірусу вперше заражають невакциновану чутливу череду. Вірус проходить через матку й плаценту й заражає плід. Свиня є основним хазяїном. Однак, заражатися можуть також собаки й велика рогата худоба, що може супроводжуватися ознаками нервового захворювання й смертю.

Вірус грипу свиней викликає у свиней грип, він належить до групи вірусу грипу типу А. У необроблених чередах можуть проявлятися клінічні симптоми при раптових спалахах, коли всі або багато тварин занедужують у той самий час. У тварин може проявлятися відсутність активності, депресія, прагнення скупчуватися в одному місці /купчитися/ й анорексія. Тварини часто дихають ротом і в них утруднене дихання. При русі може виникати кашель. Іншими клінічними симптомами є виділення з носа й набряклих очей, ректальна температура становить 40,5-41,5 °C. Висока температура у тварин у племінній череді може приводити до викиднів, безплідності, появи невеликих слабких приплодів і збільшенню випадків мертвонароджень. В організованих чередах щороку виникає повторна інфекція.

Віспа свиней являє собою захворювання, що приводить до виникнення пошкоджень шкіри, папул, гнійників і струпів. Воно викликається вірусом віспи свиней.

Везикулярне захворювання свиней (ВЗС) викликається вірусом, відмінним від вірусу, який викликає ящур (FMD). Однак він викликає у свиней захворювання, яке клінічно не відрізнити від FMD. Можливість цього захворювання завжди слід враховувати, коли раптово виникає кульгавість, що супроводжується міхурами або пухирями на рилі, язиці й кінчиках ніг.

Інфекційний гастроентерит (ІГЕ) являє собою захворювання кишечника, яке викликається коронавірусом (вірус інфекційного гастроентериту). Він належить до того ж сімейства, що й респіраторний коронавірус свиней, вірус епідемічної діареї й вірус гемаглютинуючого енцефаломієліту. Першими клінічними симптомами є водяниста діарея, блювота й анорексія. Поросята віком менше 21 дня, як правило, гинуть, сисунці погано розвиваються, у той час як тварини на стадії відгодівлі й на заключній стадії відгодівлі, як правило, уражаються в меншому ступені й виживають при наявності достатньої кількості води.

Опис винаходу.

Даний винахід стосується комбінованих вакцин, які містять I) імунологічний агент, який має ефективність відносно зниження захворюваності або зменшення серйозності ПЕС, яка викликається *L. intracellularis*, і II) один або декілька імунологічно активних компонентів, які мають ефективність відносно лікування та/або профілактики захворювання, яке викликається принаймні одним іншим хвороботворним для свиней організмом. Зокрема, імунологічний агент, який має ефективність відносно зниження захворюваності або зменшення серйозності ПЕС, являє собою *L. intracellularis*.

У контексті даного опису поняття "L. intracellularis" стосується внутрішньоклітинних викривлених грамнегативних бактерій, докладно описаних в С. Gebhart і ін., Int'l. J. of Systemic Bacteriology, том 43, № 3, 1993, ст. 533-538 і S. McOrist і ін., Int'l. J. of Systemic Bacteriology, том 45, № 4, 1995, ст. 820-825, кожна публікація включена в даний опис як посилання у всій повноті, і включає (але, не обмежуючись ними) ізоляти, описані в WO 96/39629 і WO 05/011731. Зокрема, поняття "L. intracellularis" стосується також (але, не обмежуючись ними) ізолятів,

депонованих відповідно до Будапештського договору в Американській колекції типових культур, 10801 University Boulevard, Манассас, шт. Вірджинія, 20110-2209, під реєстраційним номером ATCC PTA 4926 або під реєстраційним номером ATCC PTA 55783. Обидва ізоляти описані в WO 96/39629 і WO 05/011731 відповідно. Поняття "*L. intracellularis*" стосується також (але, не обмежуючись ними) будь-якого іншого штаму або ізоляту бактерії, що переважно має імуногенні властивості принаймні одного зі штамів *L. intracellularis*, описаних в WO 96/39629 і WO 05/011731, зокрема, імуногенні властивості принаймні одного з ізолятів, депонованих відповідно до Будапештського договору в Американській колекції типових культур, 10801 University Boulevard, Манассас, шт. Вірджинія, 20110-2209, під реєстраційним номером ATCC PTA 4926 або під реєстраційним номером ATCC PTA 55783.

Штам або ізолят має "імуногенні властивості" принаймні одного зі штамів *L. intracellularis*, описаних в WO 96/39629 і WO 05/011731, зокрема, ізолятів, депонованих під реєстраційним номером ATCC PTA 4926 або реєстраційним номером ATCC 55783, якщо його можна виявляти з використанням принаймні одного зі специфічних у відношенні *L. intracellularis* антитіл, описаних в WO 06/01294, за допомогою методу виявлення, також описаного в WO 06/01294. Переважно ці антитіла вибирають із антитіл, що мають посилальні номери 301:39, 287:6, 268:29, 110:9, 113:2 і 268:18. Переважно метод виявлення являє собою сендвіч-ELISA, описаний у прикладах 2 і 3 WO 06/12949, у якому антитіло 110:9 використовують як іммобілізоване антитіло й антитіло 268:29 використовують як кон'юговане антитіло. Всі антитіла, описані в WO 06/12949, одержують із використанням клітин гібридами, депонованих у Центрі прикладної мікробіології й наукових досліджень (Centre for Applied Microbiology i Research (CAMR)) і в Європейській колекції клітинних культур (European Collection of Cell Cultures (ECACC)), Солсбері, Уілтшир SP4 OJG, Великобританія, як патентний депозит відповідно до Будапештського договору. Дата депонування: 11 травня 2004 р. Лінія клітин гібридами 110:9 успішно депонована в ECACC під реєстраційним номером 04092204. Лінія клітин гібридами 113:2 успішно депонована в ECACC під реєстраційним номером 04092201. Лінія клітин гібридами 268:18 успішно депонована в ECACC під реєстраційним номером 04092202. Лінія клітин гібридами 268:29 успішно депонована в ECACC під реєстраційним номером 04092206. Лінія клітин гібридами 287:6 успішно депонована в ECACC під реєстраційним номером 04092203. Лінія клітин гібридами 301:39 успішно депонована в ECACC під реєстраційним номером 04092205.

Крім того, поняття "*L. intracellularis*" стосується також будь-якого антигену *L. intracellularis*. Поняття "антиген *L. intracellularis*" у контексті даного опису стосується (але, не обмежуючись ними) будь-якої заявленої композиції, яка містить принаймні один антиген, який при введенні в організм свині має здатність індукувати, стимулювати або підсилювати імунну відповідь на інфекцію, яка викликається *L. intracellularis*. Переважно антиген *L. intracellularis* являє собою повну бактерію *L. intracellularis*, насамперед у неактивованій формі (так звану вбиту бактерію), модифіковану живу або ослаблену бактерію *L. intracellularis* (так звану MLB), химерний вектор, який містить принаймні одну імуногенну амінокислотну послідовність *L. intracellularis*, або будь-який інший поліпептид або компонент, що містить принаймні одну імуногенну амінокислотну послідовність *L. intracellularis*. Поняття "імуногенний білок", "імуногенний поліпептид" або "імуногенна амінокислотна послідовність" у контексті даного опису стосуються будь-якої амінокислотної послідовності, яка викликає імунну відповідь у хазяїна проти патогену, що містить імуногенний білок, імуногенний поліпептид або імуногенну амінокислотну послідовність. Зокрема, поняття "імуногенний білок", "імуногенний поліпептид" або "імуногенна амінокислотна послідовність" *L. intracellularis* стосується будь-якої амінокислотної послідовності, яка кодує антиген, який викликає імунологічну відповідь проти *L. intracellularis* у хазяїна, якому вводять "імуногенний білок", "імуногенний поліпептид" або "імуногенну амінокислотну послідовність".

"Імуногенний білок", "імуногенний поліпептид" або "імуногенна амінокислотна послідовність" у контексті даного опису включають (але, не обмежуючись ними) повнорозмірну послідовність будь-яких білків, їх аналогів або їх імуногенних фрагментів. Поняття "імуногенний фрагмент" означає фрагмент білка, що містить один або декілька епітопів і в результаті цього викликає імунологічну відповідь проти відповідного патогену. Такі фрагменти можна ідентифікувати за допомогою будь-якого із численних методів картування епітопів, відомих у даній галузі (див., наприклад, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, том 66, під ред. Glenn E. Morris, вид-во Humana Press, Totowa, New Jersey, 1996). Суть і зміст цих публікацій включений в даний опис як посилання. Лінійні епітопи можна виявляти, наприклад, здійснюючи конкурентний синтез великої кількості пептидів на твердих основах, де пептиди відповідають фрагментам молекули білка, і, піддаючи пептиди взаємодії з антитілами, причому пептиди залишаються прикріпленими до основ. Такі методи відомі в даній галузі й описані, наприклад в US 4708871; в Geysen і ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 1984, ст. 3998-4002; Geysen і ін., Molec. Immunol. 23,

1986, ст. 709-715. Суть і зміст цих документів включені в даний опис як посилання. Конфірмаційні епітопи також легко можна ідентифікувати шляхом визначення просторової конформації амінокислот, наприклад, за допомогою рентгенівської кристалографії й 2-мірного ядерного магнітного резонансу (див., наприклад, Epitope Mapping Protocols, вище). Поняття включає також синтетичні антигени, наприклад, поліепітопи, фланкуючі епітопи й інші отримані рекомбінантними або синтетичними методами антигени (див., наприклад, Bergmann і ін., Eur. J. Immunol. 23, 1993, ст. 2777-2781; Bergmann і ін., J. Immunol. 157, 1996, ст. 3242-3249; Suhrbier A., Immunol. i Cell Biol. 75, 1997, ст. 402-408; Gardner і ін., 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 28 червня - 3 липня 1998 р.). Суть і зміст цих документів включені в даний опис як посилання. "Імунологічна або імунна відповідь" на композицію або вакцину являє собою формування в хазяїні клітинно- і/або антитіло-опосередкованої імунної відповіді на композицію або вакцину, що представляє інтерес. Як правило, "імунна відповідь" включає (але, не обмежуючись ними) одну або декілька з наступних реакцій: виробництво або активацію антитіл, В-клітин, Т-клітин-хелперів, Т-клітин-супресорів і/або цитотоксичних Т-клітин і/або уdT-клітин, спрямованих специфічно на антиген або антигени, включені в композицію або вакцину, що представляє інтерес. Переважно організм-хазяїн повинен виробляти або терапевтичну, або захисну імунологічну відповідь так, щоб підвищувалася стійкість до нової інфекції та/або знижувалася клінічна серйозність захворювання. Таку захисну дію можна виявляти або за зменшенням, або за відсутністю описаних вище симптомів, зв'язаних із зараженням хазяїна.

Придатні антигени *L. intracellularis* включають (але не обмежуючись ними) антигени, описані в EP 1219711; US 6605696; WO 96/39629; WO 97/20050; WO 00/69903; WO 00/69904; WO 00/69905; WO 00/69906; WO 02/38594; WO 02/26250; WO 03/006665; WO 04/033631; WO 05/026200; WO 05/011731.

Як вказано вище, даний винахід стосується комбінованих вакцин, які містять I) імунологічний агент, який має ефективність відносно зниження захворюваності або зменшення серйозності ПЕС, яка викликається *L. intracellularis*, і II) один або декілька імунологічно активних компонентів, які мають ефективність відносно лікування та/або профілактики захворювання, яке викликається принаймні одним іншим хвороботворним для свиней організмом. Переважно інший хвороботворний для свиней організм вибирають із групи, яка включає: ентеропатогени, до яких належать *Salmonella* spp. (1), насамперед *S. typhimurium* (1a), *S. choleraesuis* (16); астровіруси (2); ротавірус (3); вірус інфекційного гастроентериту (4); *Brachyspira* spp (5), насамперед *B. hyodysenteriae* (5a), *B. pilosicoli* (5б); *Clostridium* spp. (6), насамперед *C. difficile* (6a), *C. perfringens* типів A, B і C (6б), *C. novyi* (6в), *C. septicum* (6г), *C. tetani* (6д); кишкові пікорнавіруси свиней (7); кишкові каліцивіруси свиней (8); респіраторні патогени, до яких належать: *Actinobacillus pleuropneumonia* (9); *Bordetella bronchiseptica* (10); *Erysipelothrix rhusiopathiae* (11); *Haemophilus parasuis* (12), насамперед підтипів 1, 7 і 14; *Pasteurella* spp. (13), насамперед *P. multocida* (13a); *Mycoplasma* spp. (14), насамперед *M. hyopneumoniae* (14a), *M. hyorhinis* (14б); вірус грипу свиней (15); вірус PRRS (16); цирковірус свиней (17); парвовірус свиней (18); вірус псевдосказу (19); *Eperythrozoonosis suis* (20), *Mycobacterium* spp. (21), насамперед *M. avium* (21a), *M. intracellulare* (21б), *M. bovis* (21в); респіраторний коронавірус свиней (22); *Arcanobacterium pyogenes* (23); аденовірус свиней (24); вірус класичної чуми свиней (25); цитомегаловірус свиней (26); вірус африканської чуми свиней (27); або інші патогени, до яких належать *Escherichia coli* (28), *Streptococcus* spp. (29), насамперед *S. suis* (29a), *S. porcicus* (29б), *S. dysgalactiae* (29в), переважно підвид *equisimilis* (29в1); *Brucella suis* (30), насамперед біовари 1, 2 і 3; *Leptospira* spp. (31), насамперед *L. australis* (31a), *L. canicola* (31б), *L. grippotyphosa* (31в), *L. pomona* (31г), *L. icterohaemorrhagiae* (31д), *L. interrogans* (31е), *L. tarassovi* (31ж), *L. hardjo* (31з), *L. sejroe* (31и); вірус енцефаломіокардиту (32); вірус гемаглютинуючого енцефаломієліту (33); вірус японського енцефаліту (34); вірус гарячки Західного Нілу (35); реовірус (36); рубулавірус (37); вірус Менангле (38); вірус Ніпа (39); вірус везикулярного стоматиту (40); вірус везикулярної екзантеми свиней (41); вірус віспи свиней (42); вірус герпесу свиней (43) і *Staphylococcus hyicus* (44).

Будь-яке наведене нижче посилання на один або декілька перерахованих свинячих патогенів зроблене або шляхом вказівки назви патогену, наприклад *M. hyopneumoniae*, або шляхом посилання на номер, який вказаний у дужках за назвою патогену, наприклад (*M. hyopneumoniae* = (14a)).

Таким чином, даний винахід стосується комбінованої вакцини, призначеної для лікування та/або профілактики свиней, яка містить I) імунологічний агент, який має ефективність відносно зниження захворюваності або зменшення серйозності інфекції, яка викликається *L. intracellularis*, переважно антиген *L. intracellularis*, і II) один або декілька імунологічно активних компонентів, які мають ефективність відносно лікування та/або профілактики захворювання

свиней, викликуваного одним або декількома свинячими патогенами, вибраними із групи, яка включає:

(1), (1a), (1b), (2), (3), (4), (5), (5a), (5b), (6), (6a), (6b), (6c), (6d), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (13a), (14), (14a), (14b), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (21a), (21b), (21c), (21d), (21e), (21f), (21g), (21h), (21i), (21j), (21k), (21l), (21m), (21n), (21o), (21p), (21q), (21r), (21s), (21t), (21u), (21v), (21w), (21x), (21y), (21z), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (29a), (29b), (29c), (29d), (29e), (29f), (29g), (29h), (29i), (29j), (29k), (29l), (29m), (29n), (29o), (29p), (29q), (29r), (29s), (29t), (29u), (29v), (29w), (29x), (29y), (29z), (30), (31), (31a), (31b), (31c), (31d), (31e), (31f), (31g), (31h), (31i), (31j), (31k), (31l), (31m), (31n), (31o), (31p), (31q), (31r), (31s), (31t), (31u), (31v), (31w), (31x), (31y), (31z), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) і (44). Переважно імунологічно активний компонент комбінованої вакцини містить або являє собою один або декілька модифікованих живих мікроорганізмів, один або декілька вбитих мікроорганізмів або один або декілька імунологічно активний(их) фрагмент(ів) одного або декількох мікроорганізмів, вибраних із групи, яка включає (1), (1a), (1b), (2), (3), (4), (5), (5a), (5b), (6), (6a), (6b), (6c), (6d), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (13a), (14), (14a), (14b), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (21a), (21b), (21c), (21d), (21e), (21f), (21g), (21h), (21i), (21j), (21k), (21l), (21m), (21n), (21o), (21p), (21q), (21r), (21s), (21t), (21u), (21v), (21w), (21x), (21y), (21z), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (29a), (29b), (29c), (29d), (29e), (29f), (29g), (29h), (29i), (29j), (29k), (29l), (29m), (29n), (29o), (29p), (29q), (29r), (29s), (29t), (29u), (29v), (29w), (29x), (29y), (29z), (30), (31), (31a), (31b), (31c), (31d), (31e), (31f), (31g), (31h), (31i), (31j), (31k), (31l), (31m), (31n), (31o), (31p), (31q), (31r), (31s), (31t), (31u), (31v), (31w), (31x), (31y), (31z), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) і (44) (uhggf 1) [combo 1]).

У контексті даного опису поняття "імунологічно активний компонент" означає компонент, який індукуює або стимулює імунну відповідь у тварини, якій вводять цей компонент. Переважно імунна відповідь спрямована на цей компонент або мікроорганізм, що містить цей компонент. Відповідно до наступного переважного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент являє собою ослаблений мікроорганізм, включаючи (але, не обмежуючись ними) модифікований живий вірус або бактерію (MLV або MLB), убитий мікроорганізм або принаймні імунологічно активний фрагмент мікроорганізму.

У контексті даного опису поняття "імунологічно активний фрагмент мікроорганізму" означає частину мікроорганізму, яка містить білок, цукор і/або глікопротеїн, що несе принаймні один антиген, який індукуює або стимулює імунну відповідь у тварини, якій вводять цей фрагмент. Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу імунна відповідь спрямована на цей імунологічно активний фрагмент мікроорганізму або на мікроорганізм, який містить цей імунологічно активний фрагмент.

Переважно імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (11) [combo 2], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (11) [combo 3].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (9) [combo 4], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (9) [combo 5].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (10) [combo 6], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (10) [combo 7].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (12) [combo 8], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (12) [combo 9].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (13), насамперед (13a), [combo 10], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (13), насамперед (13a), [combo 11].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (14), насамперед (14a) і/або (14b), [combo 12], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (14), насамперед (14a) і/або (14b), [combo 13].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (15) [combo 14], переважно вказаний імунологічно активний компонент

форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (14), насамперед (14a) і/або (14б), [combo 37].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (1), насамперед (1a) і/або (16), і (15) [combo 38], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (15) [combo 39].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (1), насамперед (1a) і/або (16), і (16) [combo 40], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (16) [combo 41].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (1), насамперед (1a) і/або (16), і (17) [combo 42], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (17) [combo 43].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (1), насамперед (1a) і/або (16), і (18) [combo 44], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (18) [combo 45].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (1), насамперед (1a) і/або (16), і (19) [combo 46], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (19) [combo 47].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (1), насамперед (1a) і/або (16), і (29), насамперед (29a), [combo 48], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (1), насамперед (1a) і/або (16), і (29), насамперед (29a), [combo 49].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (9) і (10) [combo 50], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (9) і (10) [combo 51].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (9) і (11) [combo 52], переважно вказаний імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (9) і (11) [combo 53]. Відповідно до більш переважного варіанта здійснення винаходу, імунологічно активний компонент із [combo 1] являє собою Enterisol®SC-54 (Salmonella choleraesuis, фірма Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., Сент-Джозеф, шт. Міссурі, США) і Ingelvac® ERY-ALC (Erysipelothrix rhusiopathiae, фірма Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., Сент-Джозеф, шт. Міссурі, США) [combo 54]. Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу антиген L. intracellularis [combo 54] являє собою Enterisol® Ileitis FF (фірма Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., Сент-Джозеф, шт. Міссурі, США) [combo 55] або Enterisol® Ileitis Lyophilized (фірма Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Інгельхайм на Рейні, Німеччина) [combo 56].

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу імунологічно активний компонент із [combo 1] має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (9) і (12) [combo 57], переважно вказаний імунологічно активний

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (18) [combo 746].

- 5 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з [combo 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745 або 746], що додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (19) [combo 747], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (19) [combo 748].

- 10 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518,

15

519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747 або 748], що додатково містить імунологічно активний

- 5 компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (2) [combo 749], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (2) [combo 750].

- 10 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250,

251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749 або 750], що додатково містить

імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (3) [combo 751], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (3) [combo 752].

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,

503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751 або 752],

яка

- 5 додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (4) [combo 753], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (4) [combo 754].

- 10 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,

167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180,
 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,
 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208,
 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222,
 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236,
 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250,
 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264,
 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,
 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292,
 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,
 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320,
 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,
 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348,
 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362,
 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376,
 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390,
 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404,
 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418,
 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432,
 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446,
 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460,
 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474,
 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,
 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530,
 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544,
 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558,
 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572,
 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586,
 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600,
 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614,
 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628,
 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642,
 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656,
 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670,

- 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753 або 754], що додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (5), насамперед (5a) і/або (5б), [combo 755], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (5), насамперед (5a) і/або (5б), [combo 756].

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

- [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 043, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,

335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754,

5

755 або 756], що додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (6), насамперед (6а), (6б), (6в), (6г) і/або (6д), [combo 757], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (6), насамперед (6а), (6б), (6в), (6г) і/або (6д), [combo 758].

10

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 043, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,

503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757 або 758], що додатково містить імунологічно активний компонент, який

- 5 має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (20) [combo 759], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (20) [combo 760].

- 10 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,

167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180,
 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,
 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208,
 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222,
 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236,
 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250,
 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264,
 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,
 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292,
 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,
 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320,
 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,
 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348,
 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362,
 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376,
 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390,
 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404,
 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418,
 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432,
 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446,
 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460,
 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474,
 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,
 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530,
 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544,
 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558,
 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572,
 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586,
 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600,
 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614,
 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628,
 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642,
 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656,
 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670,

671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759 або 760]

- 5 який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (21), насамперед (21а), (21б) і/або (21в), [combo 761], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (21), насамперед (21а), (21б) і/або (21в), [combo 762].

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

- 10 [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,

335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761 або 762],

що додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (22) [combo 763], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (22) [combo 764].

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,

503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763 або 764], що додатково

- 5 містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (29б) і/або (29в), насамперед (29в1) [combo 765], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (29б) і/або (29в), насамперед (29в1) [combo 766].

- 10 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,

167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180,
 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,
 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208,
 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222,
 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236,
 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250,
 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264,
 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278,
 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292,
 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306,
 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320,
 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,
 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348,
 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362,
 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376,
 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390,
 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404,
 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418,
 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432,
 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446,
 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460,
 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474,
 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488,
 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,
 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516,
 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530,
 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544,
 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558,
 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572,
 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586,
 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600,
 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614,
 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628,
 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642,
 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656,
 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670,

671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765 або 766]

- 5 що додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (30) [combo 767], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (30) [combo 768].

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

- 10 [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334,

335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767 або

5

768], що додатково містить імунологічно активний компонент, який має ефективність

відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячим патогеном (31), насамперед (31а), (31б), (31в), (31г), (31д), (31е), (31ж), (31з) і/або (31і) [combo 769], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаного свинячого патогену (31), насамперед (31а), (31б), (31в), (31г), (31д), (31е), (31ж), (31з) і/або (31і) [combo 770].

10

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується комбінованої вакцини, яка відповідає одній з

[combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 043, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502,

503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769 або 770], що додатково містить імунологічно активний компонент, який має

- 5 ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекцій, які викликаються свинячими патогенами (7), (8), (23), (24), (25), (26), (27), (28) (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) і/або (44) [combo 771], або в якій вказаний додатковий імунологічно активний компонент переважно містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент вказаних свинячих патогенів (7), (8), (23), (24), (25), (26), (27), (28) (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) і/або (44) [combo 772].

10 Ще в одному варіанті здійснення винаходу комбінована вакцина містить *L. intracellularis*, і принаймні один імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент одного або декількох свинячих патогенів, вибраних із групи, яка включає: (16); (11); (4); (6), насамперед (6а), (6б), (6в), (6г) і/або (6д), і (44) [combo 773].

15 В іншому варіанті здійснення винаходу комбінована вакцина містить *L. intracellularis*, і принаймні один імунологічно активний компонент містить живу модифіковану форму, убиту форму або імунологічно активний фрагмент одного або декількох свинячих патогенів, вибраних із групи, яка включає: *Clostridium* spp. (наприклад *Clostridium tetani*), вірус грипу коней (EIV) (наприклад EIV-1, EIV-2), вірус герпесу коней (EHV) (наприклад EHV-1, EHV-2, EHV-3, EHV-4, EHV-5, EHV-6, EHV-7), альфавірус (наприклад вірус східного енцефаліту, вірус західного енцефаліту, вірус венесуельського енцефаліту) або вірус Західного Нілу [combo 774].

Відповідно до наступного об'єкта винаходу антиген *L. intracellularis* можна об'єднувати з антигеном(ами) або з кінцевою композицією вакцини із переліку перерахованих нижче [combo 25 775]: ENTERISOL® SC-54; ENTERISOL® SC-54 FF; Enterisol® Coli 3Plus; Enterisol® Coli-Clost; Ingelvac® Aujeszky MLV; INGELVAC® APP ALC; INGELVAC® APP ALC; INGELVAC® AR4; INGELVAC® ERY-ALC; INGELVAC® Flu; HP-I INGELVAC® HP-I; INGELVAC® M. HYO; INGELVAC® PRRS ATP; INGELVAC® PRRS MLV; Ingelvac® PRRS KV; INGELVAC® PRV-G1; REPROCYC® PRRS-PLE; TETGUARD™; TOXIVAC® AD+E; TOXIVAC® PLUS PARASUIS (фірма Boehringer Ingelheim); Argus® SC/ST; E-Bac®; End-FLUence®; End-FLUence®2; MaGESTic®7 з SPUR®; Myco Silencer® BPM; Myco Silencer® BPME; Myco Silencer® M; Myco Silencer® MEH; Myco Silencer® Once; Porcilis® APP; Porcilis® AR-T; Porcilis® Begonia; Porcilis® Glasser; Porcilis® PRRS; ProSystem® CE; ProSystem® Pilimune; ProSystem® RCE; ProSystem® TGE; ProSystem® TGE/Rota; ProSystem® TREC; Rhinogen® BPE; Rhinogen® CTE 5000; Sow Bac® CE II; Sow Bac®

E II; Sow Bac® TREC; Strep Bac® з Imugen® II; SUPER-TET® з HAVLOGEN (фipма Intervet Inc.); BratiVac-6; ER BAC® PLUS/LEPTOFERM-5®; ER BAC PLUS; FARROWSURE® PLUS; FARROWSURE® PLUS B; FLUSURE™; FLUSURE™ RTU; FLUSURE™/ER BAC® PLUS; FLUSURE™/RESPISURE®; FLUSURE™/RESPISURE ONE®; FLUSURE™/RESPISURE® RTU; FLUSURE™/RESPISURE-ONE®/ER BAC® PLUS; LITTERGUARD®; LITTERGUARD® LT; LITTERGUARD® LT-C; PARVO-VAC®/ LEPTOFERM-5®; RESPISURE®; RespiSure/ER® Bac Plus®; RESPISURE-ONE®; RESPISURE-ONE/ER BAC PLUS (фipма Pfizer Inc.); HYORESP®; NEOCOLIPOR®; PROGRESSIS® (фipма Merial LTD); M+Pac®, MaxiVac® XL3, SS Pac®, PNEU PAC®, PARAP AC®; PNEU PAC® -ER; AR-P ARAP AC® +ER; PNEU PARAP AC® +ER; AR-Pac-P® +ER; SCOURMUNE®; PRV/Marker Gold®; PRV/Marker Gold®; MaxiVac-FLU® (фipма Schering Plough Animal Health Corporation); SUVAXYN® RespiFend® MH; SUVAXYN® MH-one; SUVAXYN® RespiFend® MH/HPS; SUVAXYN® RespiFend® HPS; SUVAXYN® RespiFend® APP; SUVAXYN® SIV/MH-one; SUVAXYN® SIV (H1N1 і H3N2); SUVAXYN® P; SUVAXYN® PLE; SUVAXYN® PLE+B; SUVAXYN® LE+B; SUVAXYN® PLE/PRVgpl; SUVAXYN® PLE+B/PRVgp; SUVAXYN® PRVgpl, SUVAXYN® EC-4; SUVAXYN® E; SUVAXYN® E-oral (фipма Fort Dodge Animal Health); ENDOVAC-Porci® (фipма Immvac, Inc.); Antitox Tet™; Denagard®; Myco Shield™; Parvo Shield® L5E; PneumoSTAR® Myco; PneumoSTAR® SIV; Porcine Pili Shield™ + C; Prefarrow Shield™ 9; Rhinicell® FD; Rhini Shield™ TX4; Salmo Shield® Live (фipма Novartis Animal Health); Breed Sow 6; Breed Sow 7; E Colicin S 3; E Colicin S 3+C; Erysipelas Bacterin; Lepto 5; Swine Master M Plus (фipма AgriLabs).

Ще одним об'єктом винаходу є контейнер, який містить принаймні одну дозу антигену *L. intracellularis* і принаймні одну дозу іншого імунологічно активного компонента одного або декількох інших перерахованих вище свинячих патогенів. Переважно такий контейнер містить принаймні одну дозу антигену *L. intracellularis* і принаймні одну дозу імунологічно активних компонентів, які відповідають одній з описаних вище [combo 1] - [combo 775]. Переважно вказаний контейнер містить від 1 до 250 доз кожного антигену *L. intracellularis* і імунологічно активних компонентів, які відповідають одній з описаних вище [combo 1] - [combo 775]. Переважно він містить 1, 10, 25, 50, 100, 150, 200 або 250 доз кожного антигену *L. intracellularis* антиген і імунологічно активних компонентів, що відповідають однієї з [combo 1] - [combo 775]. Переважно кожний контейнер містить додатково протимікробний агент. Такими агентами є, наприклад, антибіотики, включаючи гентаміцин і мертіолат і т.п.

Даний винахід стосується також набору, який містить антиген *L. intracellularis* і додаткові імунологічно активні компоненти одного або декількох інших перерахованих свинячих патогенів. Переважно набір містять антиген *L. intracellularis* і додаткові імунологічно активні компоненти, що відповідають одній з [combo 1] - [combo 775].

Даний винахід стосується також набору, який містить антиген *L. intracellularis* і додаткові імунологічно активні компоненти одного або декількох інших перерахованих свинячих патогенів в одному контейнері. Переважно набір містить антиген *L. intracellularis* і додаткові імунологічно активні компоненти, що відповідають одній з [combo 1] - [combo 775], в одному контейнері. Інший об'єкт даного винаходу стосується також набору, який містить антиген *L. intracellularis* і додаткові імунологічно активні компоненти одного або декількох інших перерахованих свинячих патогенів у двох або більшій кількості контейнерів. Переважно набір містять антиген *L. intracellularis* і додаткові імунологічно активні компоненти, що відповідають одній з [combo 1] - [combo 775], у двох або більшій кількості контейнерів. Наприклад, антиген *L. intracellularis* може знаходитися в одному контейнері, а додаткові імунологічно активні компоненти, переважно будь-які із вказаних в [combo 1] - [combo 775], можуть знаходитися в контейнері. Обидва контейнери являють собою частини набору. У контексті даного винаходу мається на увазі, що кожний контейнер може містити суміш антигену *L. intracellularis*, суміш принаймні одного, але не всіх додаткових імунологічно активних компонентів, переважно кожного із вказаних в [combo 1] - [combo 775], або суміш антигену *L. intracellularis* і принаймні одного, але не всіх додаткових імунологічно активних компонентів, переважно будь-яких із вказаних в [combo 1] - [combo 775]. Відсутній(е) імунологічно активний(і) компонент(и) такої комбінованої вакцини потім поміщають в один або декілька окремих контейнерів, які всі являють собою частини набору. Таким чином, комбінована вакцина, запропонована у винаході, може являти собою полівалентну вакцину, що містить всі антигенні компоненти в одному контейнері або в частинах набору, що являють собою окремі контейнери, які містять антиген *L. intracellularis* і імунологічно активні компоненти будь-якого іншого свинячого патогену з перерахованих вище, переважно вказаних у будь-якій з [combo 1] - [combo 775], що знаходяться принаймні в одному з окремих контейнерів.

Наступний об'єкт даного винаходу стосується набору, який містить будь-який з описаних вище контейнерів і інструкцію із застосування, що містить інформацію із введення антигену *L.*

intracellularis і принаймні однієї дози імунологічно активних компонентів, вказаних у будь-якій з описаних вище [combo 1] - [combo 775]. Крім того, згідно із ще одним об'єктом винаходу інструкція із застосування містить інформацію про повторне введення принаймні однієї дози вказаних комбінованих вакцин. Відповідно до наступного об'єкта винаходу інструкція із застосування містить також інформацію про введення імуностимулятора до або одночасно із введенням комбінованої вакцини. Це переважно слід здійснювати, коли комбінована вакцина являє собою вбиті мікроорганізми або частини мікроорганізмів, або їх комбінацію. Переважно вказаний імуностимулятор слід вводити принаймні двічі. Переважним імуностимулятором може бути, наприклад, гемоціанін лімфи равлика (KLH), більш переважно емульгований за допомогою неповного ад'юванту Фрейнда (KLH/ICFA). Однак слід розуміти, що можна застосовувати також будь-який інший імуностимулятор, відомий фахівцям в даній галузі. У контексті даного опису поняття "імуностимулятор" означає будь-який агент або композицію, що має здатність "запускати" імунну відповідь, переважно без ініціації або посилення специфічної імунної відповіді, наприклад, імунної відповіді проти конкретного патогену. Крім того, в інструкції міститься інформація про відповідну дозу, у якій слід вводити імуностимулятор. Згідно із ще одним об'єктом винаходу інструкція із застосування містить інформацію про те, що слід припинити використання всіх протимікробних засобів, які вводять із кормом або іншим способом, у період вакцинації, переважно в період, який починається принаймні за 3-4 дня до вакцинації й який закінчується 7-14 днем після вакцинації. Якщо імунологічно активні компоненти вакцини, включаючи антиген *L. intracellularis*, дегідратовані, наприклад, шляхом ліофілізації, то контейнер додатково містить придатний відновник, переважно у формі фізіологічно прийнятного розчину. Переважно він містить, крім того, засоби, наприклад, шприц, для відновлення та/або введення.

Композиції.

Наступним важливим об'єктом даного винаходу є одержання комбінованих(ої) вакцин(и). Фахівцям в даній галузі відомі додаткові компоненти, які можна включати в вказану композицію (див., також Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е вид., вид-во Mack Publ., Easton, 1990). Експерт може застосовувати відомі ін'єктовані фізіологічно прийнятні стерильні розчини. Для приготування готового для застосування розчину для парентеральної ін'єкції або інфузії можна застосовувати водні ізотонічні розчини, такі, наприклад, як фізіологічні розчини або відповідні білки плазми розчини. Фармацевтичні композиції можуть являти собою ліофілізати або безводні препарати, які можна відновлювати за допомогою відомих ін'єктованих розчинів безпосередньо перед застосуванням у стерильних умовах, наприклад, вони можуть являти собою набір компонентів.

Крім того, імуногенні й використовувані як вакцини композиції, запропоновані в даному винаході, можуть включати один або декілька прийнятних для ветеринарії носіїв. У контексті даного опису поняття "прийнятний для ветеринарії" стосується будь-якого й всіх розчинників, диспергуючих середовищ, покриттів, ад'ювантів, стабілізаторів, розріджувачів, консервантів, антибактеріальних і протигрибкових агентів, агентів для надання ізотонічності, агентів, які сповільнюють адсорбцію, і т.п.

Поняття "розріджувач" може означати воду, фізіологічний розчин, декстрозу, етанол, гліцерин і т.п. Агенти для додання ізотонічності можуть являти собою серед інший хлорид натрію, декстрозу, маніт, сорбіт і лактозу. До стабілізаторів належать серед інший альбумін і лужні солі етилендіамінтетраоцтової кислоти.

У контексті даного опису поняття "ад'юванти" може означати гідроксид алюмінію й фосфат алюмінію, сапоніни, наприклад, Quil A, QS-21 (фірма Cambridge Biotech Inc., Кембридж, шт. Масачусетс), GPI-0100 (фірма Galenica Pharmaceuticals, Inc., Бірмінгем, шт. Алабама), емульсією типу вода в маслі, емульсією типу масло у воді, емульсією типу вода в маслі у воді. Емульсія, зокрема, може бути приготовлена на основі легкого рідкого парафінового масла (що відповідає вимогам Європейської фармакопеї); ізопреноїдного масла, такого як сквалан або сквален; масла, отриманого олігомеризацією алкенів, насамперед ізобутену або децену; ефірів кислот або спиртів, що містять лінійну алкільну групу, більш переважно на основі рослинних олій, етилолеату, ди(каприлату/капрату) пропіленгліколю, три(каприлату/капрату) гліцерину або діолеату пропіленгліколю; ефірів розгалужених жирних кислот або спиртів, насамперед ефірів ізостеаринової кислоти. Для утворення емульсії масло застосовують у сполученні з емульгаторами. Емульгаторами переважно є неіоногенні поверхнево-активні речовини, насамперед складні ефіри сорбітану, маніду (наприклад, безводний манітолеат), гліколю, полігліцерину, пропіленгліколю й олеїнової, ізостеаринової, рицинолової або гідроксистеаринової кислоти, які необов'язково є етоксированими, і блок-співполімери поліоксипропілену-поліоксиетилену, зокрема, продукти типу плуронік, насамперед L121 (див.

Hunter і ін., The Theory і Practical Application of Adjuvants, під ред. Stewart-Tull, D. E. S., вид-во JohnWiley і Sons, NY, 1995, ст. 51-94 і Todd і ін., Vaccine 15, 1997, ст. 564-570). Суть і зміст вказаних публікацій включені в даний опис як посилання.

Наприклад, можна застосовувати емульсію SPT, описану на ст. 147 "Vaccine Design, The Subunit і Adjuvant Approach", під ред. M. Powell і M. Newman, вид-во Plenum Press, 1995, і емульсію MF59, описану на ст. 183 цієї ж самої книги. Суть і зміст вказаних публікацій включені в даний опис як посилання.

Іншим прикладом ад'юванту є сполука, вибрана з полімерів акрилової або метакрилової кислоти й співполімерів малеїнового ангідриду й алкенільного похідного. Переважними ад'ювантами є полімери акрилової або метакрилової кислоти, зшиті, насамперед, із простими поліалкенільними ефірами цукрів або багатоатомних спиртів. Ці сполуки відомі за назвою карбомери (Pharmurgia, том 8, No. 2, червень 1996 р.). Фахівці в даній галузі можуть знайти відповідні відомості також в US 2909462, у якому описані такі акрилові полімери, які зшиті з полігідроксильованою сполукою, що має принаймні 3 гідроксильні групи, переважно не більше 8, причому атоми водню принаймні в трьох гідроксилах заміщені ненасиченими аліфатичними радикалами, які містять принаймні 2 атоми вуглецю. Переважними є радикали, які містять від 2 до 4 атомів вуглецю, наприклад, вініли, аліли й інші групи з етиленовим ненасиченим зв'язком. Ненасичені радикали самі можуть містити інші замісники, такі як метил. Найбільш придатними є продукти, які надходять у продаж за назвою карбопол (Carbopol) (фірма BF Goodrich, шт. Огайо, США). Вони є зшитими з алілсахарозою або алілпентаеритритолом. Серед них слід відзначити Carbopol 974P, 934P і 971P. Найбільш переважним для застосування є Carbopol 971P. Серед співполімерів малеїнового ангідриду й алкенільних похідних слід відзначити співполімери ЕМА (фірма Monsanto), що являють собою співполімери малеїнового ангідриду й етилену. При розчиненні цих полімерів у воді утворюється кислий розчин, який необхідно нейтралізувати, переважно до досягнення фізіологічного значення рН, для того, щоб одержати розчин ад'юванту, у який можна вносити імуногенну, імунологічну композицію або композицію, що являє собою вакцину.

Іншими придатними ад'ювантами є серед іншого також (але, не обмежуючись ними) ад'ювантна система RIBI (фірма Ribi Inc.), блок-співполімер (фірма CytRx, Атланта, шт. Джорджія), SAF-M (фірма Chiron, Емервілл, шт. Каліфорнія), монофосфорил ліпід А, авридин ліпід-аміновий ад'ювант, термолабільний ентеротоксин з E. coli (рекомбінантний або отриманий іншим шляхом), холерний ентеротоксин, IMS 1314 або мураміддипептид.

Переважно ад'ювант додають у кількості, що становить від приблизно 100 мкг до приблизно 10 мг на дозу. Більш переважно ад'ювант додають у кількості, що становить від приблизно 100 мкг до приблизно 10 мг на дозу. Ще більш переважно ад'ювант додають у кількості, що становить від приблизно 500 мкг до приблизно 5 мг на дозу. Ще більш переважно ад'ювант додають у кількості, що становить від приблизно 750 мкг до приблизно 2,5 мг на дозу. Найбільш переважно ад'ювант додають у кількості, що становить приблизно 1 мг на дозу.

Крім того, композиція вакцини може містити один або декілька інших імуномодуляторів, таких, наприклад, як інтерлейкіни, інтерферони або інші цитокіни. Композиції вакцин можуть містити також гентаміцин і мертіолат. Хоча фахівець у даній галузі легко може визначати кількості й концентрації ад'ювантів і добавок, які можна застосовувати згідно із даним винаходом, у даному винаході запропоновані композиції, що містять від приблизно 50 до приблизно 2000 мкг ад'юванту й переважно приблизно 250 мкг ад'юванту/мл дози композиції вакцини. В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу запропоновані композиції вакцин, що містять від приблизно 1 до приблизно 60 мкг/мл антибіотиків і більш переважно менше ніж приблизно 30 мкг/мл антибіотиків.

Відповідно до наступного варіанта здійснення винаходу комбіновану вакцину спочатку піддають дегідратації. Якщо композицію спочатку ліофілізують або дегідратують іншими методами, то потім перед вакцинацією композицію регідратують у водних розчинах (наприклад, фізіологічному розчині, 3ФР (забуферений фосфатом фізіологічний розчин)) або в неводних розчинах (наприклад, масляній емульсії (на основі мінерального масла або на основі рослинної олії /метаболізованого масла/ на основі однієї або подвійної емульсії), в ад'юванті на основі алюмінію, в ад'юванті на основі карбомеру).

Як вказано вище, антиген L. intracellularis і будь-які додаткові імунологічно активні компоненти, вказані в будь-якій з [combo 1] - [combo 774], можна включати до складу моно- або полівалентних композицій, причому полівалентні композиції є переважними. У тому випадку, коли готують декілька моно- або полівалентних композицій, то переважно все компоненти комбінованої вакцини упаковують в один набір.

Дози та введення.

Згідно із даним винаходом комбінована вакцина, яку вводять свиням в ефективній кількості, забезпечує ефективний імунітет проти мікробних інфекцій або знижує захворюваність або серйозність клінічних ознак, які викликаються *L. intracellularis* і принаймні одним іншим патогеном із числа перерахованих вище. Вище вказані переважні комбінації антигенів для лікування й профілактики викликуваних мікроорганізмами захворювань у свиней.

Комбіновані вакцини, запропоновані у винаході, як правило, вводять чутливим тваринам, переважно свиням, у вигляді однієї або декількох доз. Живу або вбиту вакцину можна вводити 1 або 2 рази з 2-4-тижневими інтервалами. Ослаблені живі вакцини переважно вводять у вигляді однієї дози. Переважно перше або єдине введення здійснюють, коли тварина досягає віку від приблизно 2-3 тижнів до приблизно 8 тижнів. Якщо доцільно або необхідно вводити два рази, то друге введення здійснюють після першого введення вакцини через проміжок часу, що становить від приблизно 1 до приблизно 4 тижнів. Відповідно до наступного об'єкта винаходу повторну вакцинацію здійснюють із інтервалом від 3 до 12 місяців після здійснення будь-якої попередньої вакцинації. Введення наступних доз вакцини переважно здійснюють із інтервалами від 6 місяців до року. Відповідно до іншого переважного об'єкта винаходу тварин, вакцинованих у віці приблизно до 2-3 тижнів, слід піддавати повторній вакцинації. Введення наступних доз вакцини переважно здійснюють із інтервалом в 1 рік.

Ефективна кількість комбінованої вакцини залежить від інгредієнтів вакцини й від графіка введення. Як правило, коли в комбінованій вакцині використовують препарат на основі інактивованого вірусу або модифікованого живого вірусу, то кількість вакцини становить від приблизно 10^2 до приблизно 10^9 TCID₅₀ (середня цитопатогенна доза для культури тканини) на дозу, переважно від приблизно 10^3 до приблизно 10^8 TCID₅₀ на дозу, більш переважно від приблизно 10^4 до приблизно 10^8 TCID₅₀ на дозу. У цілому, інактивовані антиген, як правило, застосовують у більших кількостях, ніж живі модифіковані віруси.

Як правило, коли в комбінованій вакцині використовують бактеріальний антиген, вакцина містить від приблизно 10^3 до приблизно 10^9 колонієутворюючих одиниць (КУО) на дозу, переважно від приблизно 10^4 до приблизно 10^8 КУО на дозу, більш переважно від приблизно 10^5 до приблизно 10^6 КУО на дозу.

Зокрема, коли в комбінованих вакцинах використовують модифіковані живі бактерії *L. intracellularis*, наприклад, ізоляти бактерій, позначені як ізолят В3903, реєстраційний номер ATCC PTA-4926, і ізолят N34NP40wk, реєстраційний номер ATCC 55783 (обидва ізоляти описані в WO 96/39629 і WO 05/011731), то рекомендована доза, яка підлягає введенню чутливій тварині, переважно містить приблизно 3,0 до приблизно 6,0 TCID₅₀ (кінцева середня цитопатогенна доза для культури тканини)/дозу й більш переважно від приблизно 4,0 до приблизно 5,0 TCID₅₀/дозу. У переважному варіанті здійснення винаходу титр вакцини становить приблизно 4,9 TCID₅₀/дозу при визначенні кінцевої середньої цитопатогенної дози для культури тканини методом розведень (TCID₅₀). У цілому кількість імуногену при використанні очищених бактерій може становити від 5 до 5000 мкг і від $10^{2,0}$ до $10^{9,0}$ TCID₅₀, переважно від $10^{3,0}$ до $10^{6,0}$ TCID₅₀, більш переважно від $10^{4,0}$ до $10^{5,0}$ TCID₅₀.

Зокрема, коли в комбінованих вакцинах застосовують *Erysipelothrix rhusiopathiae*, наприклад, у формі Ingelvac® Ery-ALC, то доза, рекомендована для введення чутливій тварині переважно становить від приблизно 1×10^8 КУО (колонієутворюючих одиниць)/дозу до приблизно $1 \times 10^{10,5}$ КУО/дозу й більш переважно від приблизно $1 \times 10^{9,0}$ до приблизно $9 \times 10^{9,0}$ КУО/дозу.

Зокрема, коли в комбінованих вакцинах застосовують *Salmonella* spp., насамперед авірулентну *S. choleraesuis*, наприклад, у формі Enterisol® SC54FF, то рекомендована доза для введення чутливій тварині переважно становить від приблизно $1 \times 10^{7,0}$ КУО (колонієутворюючих одиниць)/дозу до приблизно $1 \times 10^{9,0}$ КУО/дозу й більш переважно від приблизно $1 \times 10^{8,0}$ до приблизно $6 \times 10^{8,0}$ КУО/дозу.

Як правило, у субодинах вакцин рівні включення антигену становлять принаймні 0,2 мкг антигену на дозу, переважно від приблизно 0,2 до приблизно 400 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 0,3 до приблизно 200 мкг/дозу. ще більш переважно від приблизно 0,35 до приблизно 100 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 0,4 до приблизно 50 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 0,45 до приблизно 30 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 0,6 до приблизно 15 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 0,75 до приблизно 8 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 1,0 до приблизно 6 мкг/дозу, ще більш переважно від приблизно 1,3 до приблизно 3,0 мкг/дозу.

Композицію, запропоновану у винаході, можна вводити внутрішньошкірно, внутрішньотрахеально або внутрішньовагінально. Переважно композицію слід вводити внутрішньом'язево або інтраназально. Може виявитися переважним вводити описані вище фармацевтичні композиції в організм тварини внутрішньовенно або шляхом ін'єкції

безпосередньо в тканині-мішені. Для системного введення переважними є внутрішньовенний, внутрішньосудинний, внутрішньом'язовий, інтраназальний, внутрішньоартеріальний, внутрішньоочеревинний, оральний або внутрішньооболонковий шляхи введення. Більш локальне введення можна здійснювати підшкірно, внутрішньошкірно, внутрішньосерцево, внутрішньочасточково, інтрамедулярно, внутрішньолегенево або безпосередньо в тканину, що підлягає обробці, або в прилеглу ділянку (сполучна, кісткова, м'язова, нервова, епітеліальна тканина). Залежно від необхідної тривалості й ефективності лікування композиції, запропоновані у винаході, можна вводити один або декілька разів, а також періодично, наприклад, з інтервалом один день протягом декількох днів, тижнів або місяців або з використанням різних доз. Композиції вакцин, запропоновані в даному винаході, призначені для застосування як імуноген в протимікробних вакцинах для свиней. Однак, якщо це можливо, композиції вакцин, запропоновані в даному винаході, можна застосовувати також для лікування й профілактики інших тварин, включаючи птахів, риб і ссавців, таких як велика рогата худоба, коні й примати.

Способи лікування.

Ще одним важливим об'єктом винаходу є спосіб профілактики або лікування захворювань і/або ослаблення клінічних симптомів, що викликаються *L. intracellularis* і одним або декількома іншим(и) свинячим(и) патогенним(и) мікроорганізмом(ами), який полягає в тому, що тварині крім людини, яка цього потребує, вводять антиген *L. intracellularis* у сполученні з додатковими імунологічно активними компонентами, які мають ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, яка викликається іншим патогенним мікроорганізмом. Відповідні свинячі патогенні мікроорганізми, а також переважні комбіновані вакцини, які можна застосовувати, описані вище. Відповідно до наступного об'єкта винаходу антиген *L. intracellularis* і принаймні один додатковий імунологічно активний компонент, який має ефективність відносно лікування та/або профілактики та/або ослаблення клінічних симптомів інфекції, що викликається іншим патогенним мікроорганізмом, відмінним від *L. intracellularis*, вводять у формі змішаної в одному флаконі композиції. Найбільш переважно всі антигенні компоненти, включаючи антиген *L. intracellularis*, що входить до складу цих вакцин, змішують разом з одержанням форми суміші в одному флаконі. Однак, згідно із ще одним варіантом способу лікування антиген *L. intracellularis* і один або декілька додаткових імунологічно активних компонентів, які мають ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції(й), що викликається(ються) одним або декількома іншими свинячими патогенними мікроорганізмами, відмінними від *L. intracellularis*, вводять у формі індивідуальних композицій в одному флаконі, які вводять окремо протягом принаймні одного тижня, переважно протягом 2-5 днів, більш переважно протягом одного дня, ще більш переважно протягом 12 год., ще більш переважно протягом 6 год., ще більш переважно протягом 3 год., найбільш переважно протягом 1 год.

Всі процитовані публікації й патенти включені в даний опис як посилання у всій їх повноті.

Нижче даний винахід більш докладно проілюстрований на прикладах, які наведені тільки з метою ілюстрації й не спрямовані на обмеження його обсягу. Фахівцеві в даній галузі повинні бути очевидні інші варіанти здійснення винаходу.

Приклади.

Ефективність комбінованої вакцини, що містить антиген *Lawsonia intracellularis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* і *Salmonella choleraesuis*:

Тестована(і) субстанція(ї):

Вакцина *Lawsonia intracellularis*, авірулентна жива культура, товарний знак Enterisol® Ileitis FF, код продукту 1 OL1.00; вакцина *Lawsonia intracellularis*, авірулентна жива культура, товарний знак Enterisol® Ileitis Lyophilized, код продукту 1OL 1.01; вакцина *Erysipelothrix rhusiopathiae*, жива культура, товарний знак Ligelvac® Ery-ALC, код продукту 1541.00; вакцина *Salmonella choleraesuis*, авірулентна жива культура, товарний знак Enterisol® SC-54FF, код продукту 19A1.00. Всі продукти зареєстровані на ім'я фірми Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., Сент-Джозеф, шт. Міссурі, США.

Композиція.

Тестовані продукти являли собою комбіновані вакцини, які містять по 1 мл (об./об.) кожної з Enterisol® Ileitis (FF (заморожена форма) або LYO (ліофілізована форма)) - Enterisol® SC-54, FF-Ingelvac® ERY-ALC FF. У кожному випадку об'єднували по три флакони кожного компоненту вакцини. Компонент ERY використовували в композиціях вакцин у нерозведеному вигляді. Компоненти *L. intracellularis*, FF і LYO, і SC-54 розводили як описано нижче перед додаванням до кінцевої композиції вакцини:

L. intracellularis, розведення FF: 2,5 мл бактерину в 97,5 мл середовища для вирощування (1:40);

L. intracellularis, розведення LYO: 31,6 мл бактерину в 68,4 мл середовища для вирощування (1:3,2);

розведення SC-54: 50 мл бактерину в 250 мл ЗФР (1:6).

Кінцеві вакцини наготовлювали з використанням однакових об'ємів трьох компонентів.

5 А. Ефективність компонента *L. intracellularis*:

Ціль дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати ефективність ліофілізованої і замороженої форм антигену *Lawsonia intracellularis* при введенні їх молодим свиням у сполученні з антигеном *Erysipelothrix rhusiopathiae* і антигеном *Salmonella choleraesuis* і відсутність впливу антигену *Erysipelothrix rhusiopathiae* і антигену *Salmonella choleraesuis* на ефективність антигену *Lawsonia intracellularis*.

План експерименту:

Дослідження проводили на свинях, відлучених від грудного вигодовування. 3-х тижневого віку (+/- 5 днів), що давали негативну реакцію на *L. intracellularis*, яких розділяли на 4 групи обробки. Всі вакцинації проводили в день 0 досліду. Твариною в групі обробки 1 (n=20) вводили цільову дозу, що становила $1 \times 10^{4,9}$ TCD₅₀/дозу Enterisol® Ileitis (FF), у сполученні з Ingelvac® ERY-ALC (9×10^9 КУО/дозу) і Enterisol® SC-54 (FF) (4×10^8 КУО/дозу) за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Тваринам в групі обробки 2 (n=20) вводили цільову дозу, що становила $1 \times 10^{4,9}$ TCID₅₀/дозу Enterisol® Ileitis (ліофілізована форма), у сполученні з Ingelvac® ERY-ALC (9×10^9 КУО/дозу) Enterisol® SC-54 (FF) (4×10^8 КУО/дозу) за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Тварин у групі обробки 3 (n=20) означали в досліді як "контролі провокаційної проби (challenge controls)" і їх не вакцинували, але їм вводили еквівалентний об'єм плацебо за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Тварин у групі обробки 4 (n=10) означали в досліді як "строгі контролі" і їм не вводили вакцину або плацебо або провокаційну пробу.

У день 23 досліду тваринам в групах обробки 1, 2 і 3 (по 20 свиней у кожній) вводили за допомогою шлуночкового зонда цільову дозу, що перевищує $1 \times 10^{7,0}$ TCID₅₀ матеріалу для провокаційної проби, що являє собою отриману в результаті невеликої кількості пересівань гетерологічну вірулентну чисту культуру *L. intracellularis*. Через три тижні після введення провокаційної проби (день 43) тварин у всіх групах обробки (1-4) умертвляли й здійснювали розтин трупа для макроскопічного й мікроскопічного аналізу пошкоджень, викликаних ПЕС.

Результати:

Макроскопічні пошкодження.

При розтині трупа в кожній свині видаляли ділянку кишкового тракту довжиною приблизно 1 м, що містить сегменти клубової кишки, сліпої кишки й ободової кишки, і досліджували відносно макроскопічних пошкоджень. Ступінь пошкодження оцінювали в балах і виділяли ділянку з'єднання клубової кишки й сліпої кишки для імуногістохімічного (ІГХ) фарбування. У таблиці 1, нижче, представлені середні бали пошкоджень для груп обробки із вказівкою ділянки пошкодження й кількості тварин у групі, що одержали позитивний бал. Групу обробки 4, що являє собою строгі контролі, включали в цю таблицю, оскільки в 2 з 10 тварин були виявлені невеликі пошкодження, які характеризуються почервонінням і невеликим набряканням в ободової кишці.

Таблиця 1

Середні бали макроскопічних пошкоджень
у групах обробки й кількість тварин у групах, які одержали позитивний бал («+» - тварини)

Номер групи	Обробка	Бал для клубової кишки	Бал для сліпої кишки	Бал для ободової кишки	Загальний бал для групи	К-сть «+» - тварин / загальна к-сть тварин у групі
1	комбінована вакцина (FF)	0,2	0	0,1	0,3 ^a	5/20 ^a
2	комбінована вакцина (Lvo)	0,3	0	0	0,3 ^b	4/20 ^a
3	контролі	1,2	0,4	0,3	1,9 ^b	13/18 ^b
4	строгі контролі	0	0	0,2	0,2	2/10

^{a, b} Бали з різними буквами означають статистично достовірні відмінності (p<0,05). Для строгих контролів статистичний аналіз не проводили.

Статистичний аналіз проводили для балів індивідуальних ділянок пошкодження, загальних балів і кількості тварин у групах обробки, які одержали позитивний бал. Було виявлено статистично достовірні відмінності між балами макроскопічних пошкоджень у підданих вакцинації групах обробки 1 і 2 у цілому й контролями й для кожної групи обробки ($p < 0,0001$). Були виявлені також достовірні відмінності між кількістю тварин, які одержали позитивний бал, у підданих вакцинації групах і в контрольних групах ($p < 0,0001$). Не було виявлено достовірних відмінностей між групами обробки 1 і 2.

Мікроскопічні пошкодження.

У таблиці 2, нижче, представлені дані про мікроскопічні пошкодження в групах обробки. Слід зазначити, що в групі обробки 4 не виявилось тварин, які дали позитивну реакцію («+» - тварин) на *L. intracellularis*.

Таблиця 2

Середні ІГХ-бали мікроскопічних пошкоджень у групах обробки

Номер групи	Обробка	Області тонкого кишечника	Пошкодження тонкого кишечника	Тонкий кишечник, позитивні ІГХ-бали	Області товстого кишечника	Пошкодження товстого кишечника	Товстий кишечник, позитивні ІГХ-бали	В «+» - тварин/групу
1	FF-combo	0,4	0,3	0,35	0,1	0,05	0,05	5/20
2	Lyo-combo	0,45	0,40	0,30	0,25	0,15	0,15	6/20
3	контролі	0,56	0,39	0,39	0,22	0,22	0,28	6/18
4	строгі контролі	0	0	0	0	0	0	0/10

У контрольній групі виявлені більш високі бали мікроскопічних пошкоджень для більшої кількості тварин, які одержали позитивний бал, у порівнянні з будь-якою вакцинованою групою, але відмінності не виявилися статистично достовірними ($p > 0,05$).

Висновки.

Результати даного дослідження свідчать про те, що комбінація Ingelvac® ERY-ALC, Enterisol® SC-54 з Enterisol® Ileitis, ALC не приводила до взаємодії із фракцією *Lawsonia* вакцини. Як заморожена, так і ліофілізована форми вакцини приводили в даному досліді з вакцинації/введення провокаційної проби до істотного зменшення кишкових пошкоджень, які викликаються *Lawsonia intracellularis*. У даному дослідженні не виявлено впливу вакцин *Erysipelothrix* і *Salmonella* на ефективність вакцини *Lawsonia*.

Б. Ефективність компонента, що являє собою *Erysipelothrix rhusiopathiae*:

Цілі даного дослідження полягали в тому, щоб продемонструвати ефективність ліофілізованої і замороженої форм антигену *Erysipelothrix rhusiopathiae* для молодих свиней при їх введенні в сполученні з антигеном *Lawsonia intracellularis* і антигеном *Salmonella choleraesuis* і відсутність впливу антигену *Lawsonia intracellularis* і антигену *Salmonella choleraesuis* на ефективність антигену *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

План експерименту:

Дане дослідження проводили на чотирьох групах тварин, групи 1, 2 і 3 складалися з 15 тварин кожна, а група 4 з п'яти тварин. Тварин у групі 1 вакцинували в день 0 комбінацією Ingelvac® Ery-ALC (9×10^9 КУО/дозу), Enterisol® SC-54 $6,9 \times 10^8$ КУО/дозу) і Enterisol® Ileitis $1 \times 10^{6,1}$ TCID₅₀/дозу) за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Тварин у групі 2 вакцинували в день 0 тільки Ingelvac® Ery-ALC (9×10^9 КУО/дозу) за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Тварини в групах 3 і 4 служили як контролі провокаційної проби й строгих контролів відповідно. Свиням у групах 1, 2, і 3 вводили в день 21 провокаційну пробу вірулентного штаму *E. rhusiopathiae* E-1-6 шляхом внутрим'язової ін'єкції в м'яз стегна (4×10^4 КУО/дозу). Тварин обстежували щодня відносно клінічних симптомів, пошкоджень або підвищеної температури, зв'язаної з *Erysipelas*. Всіх тварин умиряли через сім днів після введення провокаційної проби. Робили розтини свиней, у яких виявляли клінічні симптоми та/або підвищену температуру. Відбирали зразки нирок і селезінки для того, щоб спробувати визначити, чи є клінічні пошкодження та/або підвищена температура наслідком інфекції, яка викликається *Erysipelas*.

Результати:

Дані клінічних обстежень:

Проводили щоденні клінічні обстеження, починаючи із дня досліду 19 (за 2 дні до введення провокаційної проби) до дня досліду 28 (7 день після введення провокаційної проби). У групі, який вводили комбіновану вакцину, не було виявлено клінічних симптомів. Тільки одна з п'ятнадцяти тварин (6,7 %), яким вводили Ingelvac® Ery-ALC, стала млявою і в неї було виявлене пошкодження, яке являло собою почервоніння й припухлість. На відміну від цього у всіх тварин, яких використовували як контроль провокаційної проби, після введення провокаційної проби були виявлені симптоми, які полягали в частому диханні, млявості, наявності пошкоджень, які являли собою почервоніння й припухлості, і кульгавості. У групі, яку використовували як контроль провокаційної проби, рівень смертності становив 33 %, загинули 5 тварин з 15.

Таблиця 3

Клінічні симптоми

Група обробки	Кількість уражених тварин	К-сть тварин, у яких виділені бактерії (% тварин, що дали позитивну реакцію)	Смертність
Ery/SC-54/Ileitis	0/15 (0 %)	н. о.	0/15 (0 %)
Ingelvac® Ery-ALC	1/15 (6,7 %)	1/1 (100 %)	0/15 (0 %)
контролі провокаційної проби	15/15 (100 %)	13/15 (86,7 %)	5/15 (33,3 %)
строгі контролі	0/5 (0 %)	н. о.	0/5 (0 %)

Культивування органів після введення провокаційної проби:

Після закінчення дослідження тварин умертвляли й робили розтин трупів тих тварин, у яких були виявлені клінічні симптоми, зв'язані з Erysipelas, і в них брали нирки й селезінку й культивували в присутності Erysipelothrix. E. rhusiopathiae була виявлена в 13 з 15 тварин у групі, що служить контролем провокаційної проби, і в однієї тварини в групі, обробленої Ingelvac® Ery-ALC.

Таблиця 4

Результати культивування органів після введення провокаційної проби

Параметри	SC-54/Ery Ileitis	Ingelvac® Ery-ALC	Контролі провокаційної проби	Строгі контролі
Клінічний бал (% уражених тварин)	0	6,7	100	0
% смертності	0	0	33,3	0
Виділення бактерій (% тварин, що дали позитивну реакцію)	н. в.	6,7	86,7	н. в.
Середня температура (°F)	103,7	103,5	104,7	103,2

Висновки:

Встановлено, що комбінація Ingelvac® Ery-ALC, Enterisol® SC-54 і Enterisol® Ileitis, ALC мала ефективність відносно зараження, яке викликається введенням провокаційної проби E. rhusiopathiae, і, отже, не виявлено впливів присутності вакцин Enterisol SC-54 і Enterisol Ileitis.

В. Ефективність компонента, що являє собою Salmonella cholerasuis:

Цілі даного дослідження полягали в тому, щоб продемонструвати ефективність ліофілізованої і замороженої форм антигену Erysipelothrix rhusiopathiae для молодих свиней при їх введенні в сполученні з антигеном Lawsonia intracellularis і антигеном Erysipelothrix rhusiopathiae і відсутність впливу антигену Lawsonia intracellularis і антигену Erysipelothrix rhusiopathiae на ефективність антигену Salmonella cholerasuis.

План експерименту:

Дане дослідження проводили на чотирьох групах тварин, групи 1, 2 і 3 складалися з 15 тварин кожна, а група 4 з п'яти тварин. Тварин у групі 1 вакцинували в день 0 комбінацією

Ingelvac® Ery-ALC ($3,3 \times 10^{10}$ logs/дозу), Enterisol® SC-54 ($2,8 \times 10^8$ logs/дозу) і Enterisol® Ileitis (6,1 logs/дозу) за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Свиней у групі 2 вакцинували в день 0 тільки Enterisol® SC-54 за допомогою приладу для вливання ліків у ротову порожнину тварини. Свиням у групах 3 і 4 не вводили вакцину й вони служили як

5 контролю провокаційної проби й строгі контролю відповідно.

Свиням у групах 1, 2 і 3 у день 28 вводили інтраназально провокаційну пробу вірулентного штаму *Salmonella choleraesuis* 38 ($2,93 \times 10^9$ КУО/дозу). Щодня після введення контрольної проби брали тампоном фекальні проби й культивували для аналізу *Salmonella* sp. Тварин зважували перед вакцинацією, введенням провокаційної проби й перед розтином трупа. Температуру тіла

10 вимірювали за два дні до введення провокаційної проби й щодня після введення провокаційної проби. Клінічний стан здоров'я кожної тварини оцінювали щодня протягом періоду дослідження. Після закінченні дослідження (день 41) свиней умертвляли й органи (мигдалини, легені, печінку, селезінку, брижовий (мезентеральний) лімфатичний вузол (MLN), клубову кишку й ободову кишку) відбирали й культивували для виявлення присутності *Salmonella* sp.

15 Результати:

Вакцини Ingelvac® Ery-ALC і Enterisol® Ileitis застосовували в дозах, рекомендованих в інструкції, а вакцину Enterisol® SC-54 розводили перед введенням до мінімальної імунізуючої дози, що становить $2,8 \times 10^8$ КУО/мл. У період від вакцинації до введення провокаційної проби проводили загальні обстеження. Із клінічної точки зору тварини в обох вакцинованих групах

20 (вакцинованих комбінацією й тільки Enterisol® SC-54) добре переносили введення провокаційної проби вірулентного штаму *Salmonella choleraesuis*, при цьому статистично вірогідно ($P < 0,05$) ректальна температура, клінічні симптоми були нижче, а збільшення ваги більше, ніж у тварин, що служили контролями провокаційної проби. Результати культивування зразків, взятих у вакцинованих тварин і у тварин, що служили контролями провокаційної проби,

25 помітно відрізнялися між собою. В обох вакцинованих групах виявлені менші кількості виділених з фекаліями мікроорганізмів (8,1 % - комбінована вакцина, 11,4 % - SC-54) у порівнянні з контролями провокаційної проби (24 %), при цьому виявлене статистично достовірне ($P < 0,05$) зменшення кількості тварин, що виділяли бактерії протягом останніх 5 днів 13-денного періоду спостереження. *Salmonella choleraesuis* виділяли із всіх тканин у групі, вакцинованій Enterisol®

30 SC-54 і групі, що служила контролем провокаційної проби, і тільки в чотирьох із семи тканин кожної вакцинованої тварини в групі, обробленою комбінованою вакциною. Крім того, виявлене достовірне ($P < 0,05$) зменшення кількості бактерій, виділених з MLN і ободової кишки у свиней в обох вакцинованих групах, у порівнянні із групою, яка служила контролем провокаційної проби.

Таблиця 5

Узагальнення результатів

Параметри	Salm/Ery Lawsonia	Тільки Salmonella	Контролі провокаційної проби	Строгі контролі
Середні клінічні бали	10,26	10,34	10,28	10,02
Кількість днів і дні, у які встановлені достовірні ($p < 0,05$) відмінності від контролів провокаційної проби (після введення провокаційної проби)	3 дні (31, 39 і 40)	2 дні (39 і 40)	н. в.	2 дні (31 і 39)
Середня ректальна температура ($^{\circ}\text{F}$)	103,7	103,9	104,5	103,2
Кількість днів і дні, у які встановлені достовірні ($p < 0,05$) відмінності від контролів провокаційної проби (після введення провокаційної проби)	10 днів (31-41)	8 днів (32-39)	н. в.	10 днів (29-38)
Середнє добове збільшення ваги (фунти/день після введення провокаційної проби)	0,84 ^{a, b}	1,00 ^a	0,60 ^b	1,54 ^b
Культури мікроорганізмів у фекаліях (% позитивних зразків)	8,1	11,4	24	1,7
Культури мікроорганізмів у тканинах (% позитивних зразків)	9,5	17,1	35,7	0

^{a, b} - дані, позначені однаковими буквами, не є статистично достовірними ($P < 0,05$).

Висновки:

- 5 Встановлено, що комбінація Ingelvac® Ery-ALC, Enterisol® SC-54 і Enterisol® Ileitis мала ефективність відносно зараження, яке викликається введенням провокаційної проби вірулентного штаму *Salmonella choleraesuis*. Отже, не виявлено впливів присутності вакцин Ery-ALC і Ileitis-ALC на вакцину SC-54.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Комбінація, яка містить авірулентний ізолят *Lawsonia intracellularis*, ослаблену *Salmonella* spp. та ослаблену *Erysipelothrix rhusiopathiae*, призначена для застосування як лікарського засобу.
- 15 2. Спосіб профілактики або лікування захворювань, викликаних *Salmonella* spp., який включає введення тварині, яка цього потребує, крім людини, i) авірулентного ізоляту *Lawsonia intracellularis*, та ii) ослабленої *Salmonella* spp., що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаної *Salmonella* spp., та iii) ослабленої *Erysipelothrix rhusiopathiae*, що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаної *Erysipelothrix rhusiopathiae*.
- 20 3. Спосіб профілактики або лікування захворювань, викликаних *Erysipelothrix rhusiopathiae*, який включає введення тварині, яка цього потребує, крім людини, i) авірулентного ізоляту *Lawsonia intracellularis*, та ii) ослабленої *Salmonella* spp., що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаної *Salmonella* spp., та iii) ослабленої *Erysipelothrix rhusiopathiae*, що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаної *Erysipelothrix rhusiopathiae*.
- 25 4. Спосіб профілактики або лікування захворювань, викликаних *L. intracellularis*, який включає введення тварині, яка цього потребує, крім людини, i) авірулентного ізоляту *Lawsonia intracellularis*, та ii) ослабленої *Salmonella* spp., що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликаної *Salmonella* spp., та iii) ослабленої *Erysipelothrix rhusiopathiae*,

що має ефективність відносно лікування та/або профілактики інфекції, викликані *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому авірулентний ізолят *Lawsonia intracellularis* являє собою ізолят модифікованої живої *L. intracellularis*.

5 6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який включає

i) від приблизно 3,0 до приблизно 6,0 TCID₅₀ модифікованих живих *L. intracellularis* на дозу, та

ii) від приблизно 10^{7,0} до приблизно 10^{9,0} CFU ослаблених *Salmonella* spp. на дозу, та

iii) від приблизно 10^{8,0} до приблизно 10^{10,5} CFU ослаблених *Erysipelothrix rhusiopathiae* на дозу.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який включає

10 i) від приблизно 4,0 до приблизно 5,0 TCID₅₀ модифікованих живих

L. intracellularis на дозу, та

ii) від приблизно 10^{8,0} до приблизно 6 × 10^{8,0} CFU ослаблених *Salmonella* spp. на дозу, та

iii) від приблизно 10^{9,0} до приблизно 9 × 10^{9,0} CFU ослаблених *Erysipelothrix rhusiopathiae*, на дозу.

15 8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому i) авірулентний ізолят *L. intracellularis* являє собою ізолят бактерій під реєстраційним номером ATCC PTA-4926 або ізолят бактерій під реєстраційним номером ATCC 55783, або авірулентну живу культуру *Lawsonia intracellularis*, товарний знак Enterisol® Ileitis FF, або авірулентну живу культуру *Lawsonia intracellularis*, товарний знак Enterisol® Ileitis Lyophilized, та ii) ослаблена *Salmonella* spp. являє собою живу культуру *Salmonella choleraesuis*, товарний знак Enterisol® SC-54FF, та iii) ослаблена *Erysipelothrix rhusiopathiae* являє собою живу культуру, товарний знак Ingelvac® Ery-ALC.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який додатково включає введення одного або декількох імунологічно активних компонентів з принаймні одного з наступних патогенів: вірус грипу коней (EIV) та вірус герпесу коней (EHV).

25 10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому вводять змішану композицію i) та ii) в одному флаконі та композицію iii) в одному флаконі, або змішану композицію i) та iii) в одному флаконі та композицію ii) в одному флаконі.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому компоненти вводять у формі індивідуальних композицій i), ii) та iii) в одному флаконі, які вводять окремо протягом одного тижня.

30 12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому компоненти вводять у формі суміші в одному флаконі.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, в якому *Salmonella* spp. являє собою *S. typhimurium* або *S. choleraesuis*.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, в якому зазначена тварина, крім людини, являє собою свиню.

35

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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