



(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016138056, 23.09.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.09.2016Дата регистрации:
31.05.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.09.2016

(45) Опубликовано: 31.05.2017 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

603950, г. Нижний Новгород, ГСП-847, ул.
Ветеринарная, 3, НИВИ НЗ России

(72) Автор(ы):

Смирнов Юрий Петрович (RU),
Суворова Ирина Львовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
"Научно-исследовательский ветеринарный
институт Нечернозёмной зоны Российской
Федерации" (ФГБНУ "НИВИ НЗ России")
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2558924 C1, 10.08.2015.
СМИРНОВ Ю.П. Меры профилактики и
борьбы с лейкозом крупного рогатого скота/
/ Актуал. Проблемы животноводства и
ветеринарии. Нижний Новгород, 2013,
с.105-109, 110-127. WO 1986000930 A1,
13.02.1986.**(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ЛЕЙКОЗА
КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА МОЛОДНЯКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ветеринарии и предназначено для профилактики постнатального заражения вирусом лейкоза крупного рогатого скота молодняка крупного рогатого скота. Способ включает одновременное применение ронколейкона и фоспренила, риботана и анандина по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол.

подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Использование заявленного изобретения обеспечивает восстановление активности иммунной системы и естественной резистентности до показателей физиологической нормы, повышая иммунобиологические и защитные свойства организма животных в отношении повышения устойчивости животных к заражению ВЛКРС. 11 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 621 146**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2016138056, 23.09.2016**

(24) Effective date for property rights:
23.09.2016

Registration date:
31.05.2017

Priority:

(22) Date of filing: **23.09.2016**

(45) Date of publication: **31.05.2017** Bull. № 16

Mail address:

**603950, g. Nizhnij Novgorod, GSP-847, ul.
Veterinarnaya, 3, NIVI NZ Rossii**

(72) Inventor(s):

**Smirnov Yuriy Petrovich (RU),
Suvorova Irina Lvovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
nauchnoe uchrezhdenie
"Nauchno-issledovatel'skij veterinarnyj institut
Nechernozemnoj zony Rossijskoj Federatsii"
(FGBNU "NIVI NZ Rossii") (RU)**

(54) **PREVENTION METHOD OF POSTNATAL INFECTION BY BOVINE LEUKOSIS VIRUS OF THE YOUNG BOVINE STOCK**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary medicine.

SUBSTANCE: method includes the simultaneous application of Roncoleukinum and Phosprenyl, Ribotan and Anandinum according to the following scheme: Roncoleukinum in a dose of 100,000 IU/head, Phosprenyl in a dose of 5 ml/head, Anandinum in a dose of 10 ml/head intramuscularly, Ribotan in a dose of 2 ml/head subcutaneously once a month during 6

months.

EFFECT: reactivation of the immune system and natural resistance upto the values of physiological norm, increasing immunobiological and protective properties of the animal organism with regard to increasing of the animals resistance to bovine leukosis virus infection.

11 tbl, 4 ex

C 1
9 4 1 1 2 9
2 6 2 1 1 4 6
R U

R U
2 6 2 1 1 4 6
C 1

Изобретение относится к ветеринарной медицине, касается способа профилактики постнатального заражения вирусом лейкоза крупного рогатого скота молодняка крупного рогатого скота и может быть использовано при проведении оздоровительных противолейкозных мероприятий в неблагополучных хозяйствах.

5 Лейкоз по тяжести поражения органов, тканей, массовости проявления и экономическим последствиям занимает лидирующее место среди инфекционных болезней крупного рогатого скота и составляет 57% от других нозологий. При возникновении гемобластозов крупного рогатого скота решающее значение имеет вирус лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС). Вместе с тем, при изучении вирусной этиологии
10 опухолей и лейкозов животных установлено, что канцерогенный эффект вирусов проявляется в зависимости от иммунобиологического состояния организма и воздействия стресс-факторов. Появлению опухоли предшествует дефект иммунитета (Р.В. Петров, 1987).

ВЛКРС вызывает у молодых животных иммунодефицита клеточного и
15 иммуноглобулинового типов, способствуя активации инфекционного процесса в неблагополучном по лейкозу стаде крупного рогатого скота (В.Н. Сюрин с соавт., 1998). Установлено, что в неблагополучных по лейкозу хозяйствах с высокой заболеваемостью имеются значительные в процентном отношении группы животных повышенного риска с иммунодефицитом, который проявляется нарушением
20 соотношения Т- и В-субпопуляций иммунокомпетентных клеток, содержанием лимфоцитов с рецепторным фенотипом, характерным для недифференцированных клеток, неспособных выполнять иммунологические функции (В.А. Крикун, М.И. Гулюкин, 1999).

Наибольшую опасность с точки зрения распространения инфекции представляют
25 животные с персистентным лимфоцитозом, у которых доля инфицированных лимфоцитов в периферической крови значительно выше, чем у животных инфицированных, но не достигших гематологической стадии заболевания. Передача ВЛКРС от инфицированной матери ее потомству (вертикальный путь передачи) при отсутствии отягчающих факторов происходит всего в 5% случаев, но иногда может достигать практически 30%.
30 Крупномасштабный эпизоотологический эксперимент показал, что серопозитивное состояние матерей не влияет на манифестацию этого признака у их потомства и не оказывает существенного влияния на эпизоотический процесс лейкоза крупного рогатого скота. Решающим в эпизоотическом процессе лейкоза является горизонтальный путь заражения ВЛКРС. В постнатальный период иммунологическими методами отмечали
35 увеличение количества телят, инфицированных ВЛКРС, коррелирующее с возрастом животных. Так, в возрасте от 6 до 12 месяцев наблюдалось в среднем 9% телят, заразившихся ВЛКРС, в возрасте от 1 до 3 лет - 15%, от 3 до 10 лет - 30% животных в стаде были инфицированы ВЛКРС [1].

40 Феномен иммунологической недостаточности определяет необходимость количественной или качественной коррекции иммунной системы.

Проблема фармакоррекции иммунной системы является центральной в клинической практике. Применение иммуностропных препаратов представляет серьезную проблему для животноводства, что во многом обусловлено высокой динамичностью иммунной системы, ее многокомпонентностью, наличием большого количества прямых и обратных
45 связей, поэтому один и тот же препарат в зависимости от исходного состояния иммунной системы, дозы и кратности введения и ряда других факторов может вызывать прямо противоположные эффекты. Так, иммуномодуляторы на основе цитокинов (в том числе рекомбинантных) при введении в организм способны восполнить дефицит растворимых

иммунорегуляторных факторов, однако необоснованное назначение подобных препаратов (при отсутствии серьезных показаний) может привести к дисбалансу в иммунной системе за счет блокирования синтеза гомологичных эндогенных молекул по принципу механизма обратной связи. Введение ликопида (гликопина) мышам приводит к активации инфекционного процесса, вызванного вирусом Лангат, что обусловлено вызванным иммуномодулятором ростом популяции макрофагальных клеток-мишеней, в которых размножается вирус [2]. При острой нервной форме чумы, когда вирус, размножаясь в нейронах и глиальных клетках, вызывает демиелинизацию, применение иммуностимуляторов (Т-активина и др.) способно убить собаку за 1-2 дня [3]. При применении иммуномодуляторов полиоксидония и ронколейкина инфицированному ВЛКРС молодняку от новорожденности до 6 месяцев отмечается повышение концентрации IgA и IgM на 75% и 47%, соответственно, а коровам - снижение уровня IgM на 48%, увеличение количества патологических форм лимфоцитов в лимфоузлах до 58-75%, а также эозинофилов до 12-18% и плазматических клеток до 23-27%.

Препараты, регулирующие функцию и активность иммунокомпонентных клеток, различны по происхождению и источником получения. В условиях практического животноводства широко апробированы средства микробного (пирогенал, продигиозан, биостим, рибав, бронхомунал), животного (тималин, Т-активин, хитозан, взвесь плаценты, неогестол, биостимульгин), растительного (эстифан, биоинфузин, эраконд, спирустим), синтетического (левомизол, тимоген, иммунофан, полудан), происхождения. Повысить содержание лактоферрина, лизоцима, иммуноглобулинов и интерферона в организме животных можно применением пробиотиков (лактобифид, бифитрилак, стрептобифид, субалин) и иммунопробиотиков (бактонеотим, иммунобак, ветом-3) [4].

Довольно часто применяемые препараты обладают значительными побочными реакциями, токсичностью, отсутствием избирательного стимулирующего эффекта на клетки иммунной системы вследствие ингибирующего влияния продуктов метаболизма совместно используемых фармакологических препаратов. Так, левамизол (Декарис), который не только довольно токсичен, но также (при применении в малых дозах) избирательно стимулирует супрессорные (регуляторные) Т-клетки [5].

Испытания, проведенные ранее при инфекционных и незаразных болезнях животных, показали разную степень эффективности иммуномодулирующих препаратов.

Известны способы профилактики и лечения лейкоза крупного рогатого скота коррекцией иммунного статуса в прогнозируемые периоды развития иммунодефицитов, включающие применение иммуномодуляторов. Так, для профилактики лейкоза использовали интерферон альфа-2 в пяти модификациях телятам 1-6-месячного возраста [6]. Однако продолжительность курса и низкий профилактический эффект поставили под сомнение целесообразность практического применения этого способа. Коррекцию клеточных и гуморальных факторов активности иммунной системы и естественной резистентности, особенно на фоне иммунодефицита, обеспечивает использование иммуномодуляторов природного происхождения Т- и В-активина [7], для чего 6 мг лиофилизированного порошка В-активина растворяют в 0,01% растворе Т-активина. Т- и В-активины в комбинации вводят телятам 20-30-суточного возраста, т.е. в период завершения колострального иммунитета и начала активного функционирования собственной иммунной системы, когда под влиянием негативных факторов внешней среды возможно развитие иммунодефицитных состояний, на фоне которых животные чаще заражаются возбудителями бактериальной и вирусной природы. Восстановление активности иммунной системы и естественной резистентности до показателей

физиологической нормы позволяет профилактировать появление РИД-положительных реакций у животных раннего возраста при слабой профилактической роли у животных более старшего возраста. Кроме того, сочетанное применение Т- и В-активинов стимулирует активность всех субпопуляций Т-лимфоцитов, в том числе и Т-супрессоров, что является нежелательным при лейкозном процессе.

К наиболее перспективной, успешно развивающейся группе иммуностимуляторов относятся фармакологические средства, стимулирующие синтез цитокинов, обеспечивающих формирование как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, например, ронколейкин.

Ронколейкин - рекомбинантный цитокин является структурным аналогом эндогенного интерлейкина-2. Ронколейкин рекомендуют использовать в ветеринарной практике при многих заболеваниях, в том числе при стрессах, для иммунотерапии злокачественных новообразований, профилактики появления метастазов. Применение ронколейкина эффективно при лечении онкологических заболеваний у кошек, собак, лошадей, грызунов, в том числе и при лейкозе [8]. Ронколейкин испытывали для коррекции иммунного статуса и повышения достоверности серологической диагностики лейкоза у молодняка крупного рогатого скота на 3 группах телок 6-месячного возраста, полученных от инфицированных и больных лейкозом коров в гематологической стадии. Ронколейкин применялся за 20 дней до серологических исследований подкожно в дозе 1000 МЕ/кг двукратно с интервалом 24 часа. Через 6 месяцев самый высокий процент инфицированных ВЛКРС животных (50%), реагирующих в реакции иммунодиффузии, выявлен в группе телок, которые получены от гематологически больных коров. У животных, полученных от инфицированных ВЛКРС коров-матерей, уровень инфицированности через 6 месяцев составил 16,6%, а в контрольной группе телок-аналогов - 33,3%. Результаты свидетельствовали о том, что коррекция ронколейкином не способствовала повышению эффективности, но стимулировала иммунную систему организма и профилактировала возможность распространения инфекции в условиях совместного содержания животных: так, за 6 месяцев наблюдения за животными уровень инфицированности в группе телок, полученных от инфицированных ВЛКРС коров-матерей, составил 16,6%, а в контрольной группе, не подвергавшейся иммунной коррекции, - 33,3% [9].

Задачей предлагаемого способа является повышение эффективности профилактики постнатального заражения вирусом лейкоза крупного рогатого скота молодняка крупного рогатого скота путем коррекции и увеличения спектра воздействия на различные звенья иммунной системы и показатели естественной резистентности животного, а также расширения области воздействия иммунокорректирующих средств.

Техническим результатом является повышение эффективности мероприятий по профилактике лейкоза крупного рогатого за счет средств, обладающих низким уровнем токсичности на живой организм, отсутствием побочных эффектов (аллергизирующего, эмбриотоксического и тератогенного действия) и кумуляции (накопления).

Эффективность иммуностимулирующей терапии можно повысить сочетанным применением стимуляторов иммунитета. Так, с помощью экспериментальной модели острой клинически выраженной инфекции, вызываемой вирусом клещевого энцефалита у мышей, был выявлен эффект взаимного усиления активности фоспренила и максидина (германийорганический ИМД, стимулирующий синтез как раннего, так и позднего ИФН). В результате одновременного совместного введения мышам этих двух ИМД протективный эффект возрастал в 2-2,5 раза, по сравнению с эффектом от введения какого-либо одного препарата [10]. Высокая эффективность сочетанного применения

обеспечивается синергидным эффектом подобранных стимуляторов иммунитета. Известно, что клиническая эффективность иммуномодуляторов на основе рекомбинантных цитокинов возрастает при предварительном повышении уровня экспрессии на клетках - мишенях соответствующих рецепторов с помощью препаратов, 5 повышающих секрецию ИЛ-1, что подтверждено в экспериментах по сочетанному применению ронколейкина с фоспренилом или гамавита [11].

Для профилактики постнатального заражения вирусом лейкоза крупного скота молодняка крупного рогатого скота нами заявлена комбинация стимуляторов иммунитета - ронколейкина, риботана, фоспренила и анандина.

10 Риботан - комплексный иммуномодулирующий препарат, состоящий из смеси низкомолекулярных полипептидов (0,5-1 кД) и низкомолекулярных фрагментов РНК. Оказывает иммуностимулирующее действие на Т- и В-системы иммунитета животных и функциональную активность макрофагов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также синтез интерферонов и лимфокинов, повышает содержание лизоцима, пропердина, β - 15 лизина, уровень нормальных антител, предупреждает развитие стрессовых состояний. Введение риботана поддерживает баланс иммунокорректирующих клеток, нормальный гомеостаз при ряде вирусных (грипп, парагрипп и др.), бактериальных и паразитарных болезнях [12].

Анандин - (1,2:5,6 -ди-о-изопропилиден - -D-глюкофураноза - 3-0 - (N,N - 20 диметиламинопропил) - 10 - метиленкарбоксилат - 9-акридон), эффективен для всех классов, как ДНК, так и РНК-геномных вирусов, индуцирует образование эндогенных цитокинов: интерферона, ряда интерлейкинов, TNF-L, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2), усиливает функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, нейтрофильный гранулоцитоз, активирует фагоцитоз, способствует, 25 активации факторов неспецифической защиты, в том числе посредством повышения БАСК, ЛАСК, снижения уровня ЦИК [13].

Фоспренил содержит в качестве действующего вещества динатриевую соль фосфата полипренолов и относится к противовирусным препаратам с иммуномодулирующими свойствами. Он стимулирует механизмы естественной резистентности, повышает 30 устойчивость организма к инфекциям вирусной природы (пара-орто-тога-герпесвирусов, коронавируса и ряда других вирусов). Одним из механизмов иммуномодулирующего действия является стимуляция продукции ряда ключевых ЦТ, обеспечивающих сбалансированное формирование Th 1 и Th 2 иммунного ответа при вирусном инфекционном процессе (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), а также ФНО- α (1, 35 2). При введении в организм не инфицированных вирусом животных стимулирует продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-12 через 24, 48 и 72 часа после инъекции [14].

При выборе стимуляторов иммунитета следует учитывать множество факторов, в частности интенсивность и механизм их действия, наличие вспомогательных функций, способ введения препарата, пол, возраст животных, индивидуальную 40 иммунореактивность, клинический вариант болезни, свойства возбудителя, наличие сопутствующих заболеваний.

В предварительных исследованиях определяли влияние ронколейкина, риботана, фоспренила и анандина на гематологические и иммунологические показатели 6-месячных телок черно-пестрой породы в условиях неблагополучного по лейкозу хозяйства с 45 уровнем инфицированности ВЛКРС 10% в сравнении с интактными телками. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1: Влияние ронколейкина, риботана, фоспренила и анандина на гематологические и иммунологические показатели телок

Показатели	Контроль	Ронколейкин	Риботан	Фоспренил	Анандин
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,5 \pm 0,68$ $9,4 \pm 0,7$	$7,60 \pm 0,47$ $7,87 \pm 0,44$	$7,8 \pm 0,63$ $7,54 \pm 0,51$	$7,0 \pm 0,61$ $6,3 \pm 0,22$	$8,10 \pm 0,54$ $7,20 \pm 0,32$
Лимфоциты, %	$69,1 \pm 1,41$ $70,4 \pm 1,09$	$69,0 \pm 0,85$ $70,7 \pm 0,92$	$71,0 \pm 0,99$ $70,0 \pm 0,71$	$71,8 \pm 0,89$ $61,2 \pm 1,02$	$72,00 \pm 0,22$ $69,00 \pm 0,32$
Лимфоциты, абс.	$4,5 \pm 0,55$ $6,6 \pm 0,67$	$5,20 \pm 0,41$ $6,28 \pm 0,36$	$5,46 \pm 0,37$ $6,06 \pm 0,38$	$5,03 \pm 0,40$ $3,80 \pm 0,09$	$5,10 \pm 0,04$ $4,80 \pm 0,03$
Нейтрофилы сег- ментоя., %	$24,0 \pm 1,56$ $26,0 \pm 1,47$	$20,30 \pm 1,00$ $27,7 \pm 1,50$	$23,2 \pm 1,02$ $26,6 \pm 0,40$	$22,1 \pm 1,2$ $38,8 \pm 1,11$	$21,2 \pm 1,1$ $29,1 \pm 1,2$
ВНСММ, у.е	$13,56 \pm 0,61$ $14,06 \pm 0,63$	$7,39 \pm 0,47$ $6,50 \pm 0,21$	$7,89 \pm 0,20$ $6,78 \pm 0,24$	$7,91 \pm 0,65$ $6,68 \pm 0,29$	$7,45 \pm 0,31$ $6,79 \pm 0,22$
Общий белок, г/л	$68,48 \pm 1,11$ $70,19 \pm 1,02$	$65,9 \pm 0,23$ $66,0 \pm 0,90$	$64,2 \pm 0,58$ $65,05 \pm 0,86$	$61,23 \pm 0,8$ $62,78 \pm 0,67$	$63,21 \pm 0,90$ $68,10 \pm 0,70$
Иммуноглобулины, г/л					
G	$6,83 \pm 0,46$ $10,10 \pm 0,6$	$6,58 \pm 0,47$ $6,70 \pm 0,54$	$5,98 \pm 0,56$ $6,88 \pm 0,74$	$6,98 \pm 0,69$ $6,45 \pm 0,21$	$6,71 \pm 0,31$ $6,45 \pm 0,21$
M	$0,58 \pm 0,10$ $0,45 \pm 0,14$	$1,68 \pm 0,11$ $1,99 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,10$ $1,75 \pm 0,12$	$1,69 \pm 0,08$ $2,44 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,12$ $2,14 \pm 0,13$
A	$1,85 \pm 0,12$ $1,75 \pm 0,15$	$1,69 \pm 0,12$ $1,43 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,08$ $0,91 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,08$ $0,91 \pm 0,09$	$1,54 \pm 0,01$ $1,45 \pm 0,12$
ЛАС, %	$5,2 \pm 0,2$ $6,1 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,32$ $7,3 \pm 0,41$	$5,8 \pm 0,56$ $9,3 \pm 0,41$	$5,8 \pm 0,56$ $9,3 \pm 0,41$	$5,8 \pm 0,66$ $9,8 \pm 0,32$
БАС, %	$51,3 \pm 1,00$ $61,2 \pm 1,02$	$87,9 \pm 0,45$ $96,8 \pm 0,31$	$90,2 \pm 0,52$ $99,7 \pm 0,21$	$90,2 \pm 0,52$ $99,7 \pm 0,21$	$89,2 \pm 0,22$ $100,7 \pm 0,11$
ЦИК, ед.опт.пл.	$30,3 \pm 1,3$ $34,5 \pm 1,0$	$21,8 \pm 0,87$ $20,12 \pm 0,40$	$23,7 \pm 0,51$ $20,10 \pm 0,60$	$23,7 \pm 0,51$ $20,11 \pm 0,70$	$22,7 \pm 0,45$ $19,12 \pm 0,50$

Примечание: числитель – фоновые показатели, знаменатель - показатели после курса профилактики

Влияние сочетанного применения ронколейкина, риботана, фоспренила и анандина определяли в сравнении с интактными телками. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2: Влияние сочетанного применения ронколейкина, риботана, фоспренила и анандина на гематологические и иммунологические показатели тёлков

Показатели	Контроль	Ронколейкин + риботан +фоспренил + анандин
Лейкоциты, 10^9 /л	$\frac{6,5 \pm 0,68}{9,4 \pm 0,7}$	$\frac{6,04 \pm 0,45}{7,0 \pm 0,1}$
Лимфоциты, %	$\frac{69,1 \pm 1,41}{70,4 \pm 1,09}$	$\frac{67,6 \pm 0,93}{66,0 \pm 0,62}$
Лимфоциты, абс.	$\frac{4,5 \pm 0,55}{6,6 \pm 0,67}$	$\frac{4,1 \pm 0,35}{4,6 \pm 0,33}$
Нейтрофилы сегмент., %	$\frac{24,0 \pm 1,56}{26,0 \pm 1,47}$	$\frac{25,0 \pm 1,39}{30,0 \pm 1,02}$
ВНСММ, у.е	$\frac{13,56 \pm 0,61}{14,06 \pm 0,63}$	$\frac{11,72 \pm 0,14}{11,20 \pm 0,23}$
Общий белок, г/л	$\frac{68,48 \pm 1,11}{70,19 \pm 1,02}$	$\frac{68,05 \pm 1,13}{73,11 \pm 0,98}$
Иммуноглобулины, г/л		
G	$\frac{6,83 \pm 0,46}{10,10 \pm 0,6}$	$\frac{5,84 \pm 0,67}{9,52 \pm 0,7}$
M	$\frac{0,58 \pm 0,10}{0,45 \pm 0,14}$	$\frac{0,52 \pm 0,13}{0,69 \pm 0,16}$
A	$\frac{1,85 \pm 0,12}{1,75 \pm 0,15}$	$\frac{1,56 \pm 0,14}{2,01 \pm 0,31}$
ЛАС, %	$\frac{5,2 \pm 0,2}{6,1 \pm 0,1}$	$\frac{5,1 \pm 0,19}{7,9 \pm 0,11}$
БАС, %	$\frac{51,3 \pm 1,00}{61,2 \pm 1,02}$	$\frac{50,4 \pm 0,73}{72,3 \pm 0,56}$
ЦИК, ед.опт.пл.	$\frac{30,3 \pm 1,3}{34,5 \pm 1,0}$	$\frac{32,0 \pm 1,52}{28,6 \pm 1,12}$

Примечание: числитель – фоновые показатели, знаменатель - показатели после курса профилактики

Гематологические и иммунологические показатели тёлков после курса иммунотерапии с применением стимуляторов иммунитета в сочетании и моноварианте сравнивали с показателями физиологической нормы. В качестве значений физиологической нормы принимали интервалы соответствующих показателей, приведённых в литературе (таблица 3).

Таблица 3: Гематологические и иммунологические показатели телок после курса иммунотерапии

Показатели	Норма	Иммунотерапия с применением стимулятора иммунитета				
		Ронколейкин	Риботан	Фоспренил	Анандин	Ронколейкин + риботан + фоспренил + анандин
Лейкоциты, 10^9 /л	8,92±0,94	7,87±0,44	7,54±0,51	6,3±0,22	7,20±0,32	7,0±0,1
Лимфоциты, %	64,8±11,5	70,7±0,92	70,0±0,71	61,2±1,02	69,00±0,32	66,0 ±0,62
Лимфоциты, абс.	5,54±1,09	6,28±0,36	6,06±0,38	3,80±0,09	4,80±0,03	4,6 ±0,33
Нейтрофилы сегмент., %	33,40±3,10	27,7±1,50	26,6±0,40	38,8±1,11	29,1±1,2	30,0 ±1,02
ВНСММ, у.е	8,7±0,54	6,50±0,21	6,78±0,24	6,68±0,29	6,79±0,22	6,20±0,23
Общий белок, г/л	70,8±0,32	66,0±0,90	65,05±0,86	62,78±0,67	68,10±0,70	73,11±0,98
Имуноглобулины, г/л						
G	0,26±1,72	0,67±0,54	0,68±0,74	0,64±0,21	0,64±0,21	0,95±0,7
M	0,24±0,33	0,19±0,12	0,17±0,12	0,24±0,09	0,21±0,13	0,69±0,16
A	0,22±0,10	0,14±0,11	0,09±0,09	0,09±0,09	0,15±0,12	0,2±0,31
ЛАС, %	7,3±0,24	7,3±0,41	9,3±0,41	9,3±0,41	9,8±0,32	7,9±0,11
БАС, %	80,1±0,10	76,8±0,31	73,7±0,21	70,7±0,21	79,7±0,11	82,3±0,56
ЦИК, ед.опт.пл.		20,12±0,40	20,10±0,60	20,11±0,70	19,12±0,50	28,6±1,12

Проведенные предварительные исследования подтвердили костимулирующий эффект сочетанного применения стимуляторов иммунитета, что выразилось в нормализации основных гематологических и иммунологических показателей на уровне физиологической нормы. Преимущества сочетанного применения проявились в отношении таких показателей, как ВНСММ, общий белок сыворотки крови, иммуноглобулины, БАС, которые превышали соответствующие показатели при применении стимуляторов иммунитета в моноварианте.

Способ осуществляется следующим образом.

Телкам 6-месячного возраста, свободным от ВЛКРС по результатам серологических (РИД) исследований на лейкоз, полученным от серонегативных коров-матерей, назначают одновременно ронколейкин, фоспренил, риботан и анандин по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол. подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1. В условиях хозяйства с уровнем инфицированности 10% формировали 3 группы клинически здоровых телок 6-месячного возраста, полученных от серонегативных коров-матерей. Все животные находились на одном скотном дворе в одинаковых условиях содержания и кормления. Телкам первой группы назначали одновременно ронколейкин, фоспренил, риботан и анандин по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол. подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Телкам второй группы внутримышечно вводили риботан в дозе 3 мл/гол. однократно с интервалом в 2 недели в течение 6 месяцев. Телкам третьей группы (контрольной) препаратов не применяли. Эффективность профилактики оценивали по результатам серологических (реакция иммунодиффузии с гликопротеидным антигеном ВЛКРС) молекулярно-биологических (ПЦР) исследований и по основным клинико-физиологическим показателям. Результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4: Серологические и молекулярно-биологические показатели телок в динамике

Показатели	Первая группа, n=5			Вторая группа, n=5			Третья группа (контроль), n=5		
	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта
РИД (+) гол. (%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(20,0)	0(0,0)	1(20,0)	2(40,0)
Титр антител к антигенам ВЛКРС	-	-	-	-	-	1:4	-	1:10	1:12
ПЦР(+) гол. (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Из таблицы 4 видно, что в первой и второй группах через 6 месяцев инфицированных животных не выявляли, через 12 месяцев после опыта во второй группе выявили 1 инфицированное животное (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:4). В контрольной группе через 6 месяцев выявили 1, а через 12 месяцев - 2 инфицированных животных (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:10 через 6 и 1:12 через 12 месяцев).

Таблица 5: Клинико-физиологические показатели телок

Показатели	Опытные группы		Контрольная группа (n=15)
	1 группа (n=5)	2 группа (n=5)	
Средний вес, кг	$144,8 \pm 1,58^*$	$143,2 \pm 2,0^*$	$143,1 \pm 1,99^*$
	$230,3 \pm 1,96$	$225,2 \pm 1,8$	$215,1 \pm 1,66$
Прирост живой массы тела телок, %	59,0	57,3	50,3
Среднесуточный прирост живой массы телок, г	$473,0 \pm 1,34$	$455,5 \pm 1,67$	$400,0 \pm 1,54$

Примечание: * числитель – показатели до, знаменатель - показатели после курса профилактики

Пример 2. В условиях хозяйства с уровнем инфицированности 10% формировали 3 группы клинически здоровых телок 6-месячного возраста, полученных от серонегативных коров-матерей. Все животные находились на одном скотном дворе в одинаковых условиях содержания и кормления. Телкам первой группы назначали одновременно ронколейкин, фоспренил, риботан и анандин по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол. подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Телкам второй группы внутримышечно вводили лигфол в дозе 5,0 мл на животное 1 раз в месяц в течение 3 месяцев и в дозе 10,0 мл на животное 1 раз в месяц в течение следующих 3 месяцев. Телкам третьей группы (контрольной) препаратов не применяли, Эффективность профилактики оценивали по результатам серологических (реакция иммунодиффузии с гликопротеидным антигеном ВЛКРС), молекулярно-биологических (ПЦР) исследований и основным клинико-физиологическим показателям. Результаты представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6: Серологические и молекулярно-биологические показатели тёлков в динамике

Показатели	Первая группа, n=5			Вторая группа, n=5			Третья группа (контроль), n=5		
	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта
РИД (+) гол. (%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(20,0)	0(0,0)	1(20,0)	2(40,0)
Титр антител к антигенам ВЛКРС	-	-	-	-	-	1:10	-	1:10	1:12
ПЦР(+) гол. (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Из таблицы 6 видно, что в первой и второй группах через 6 месяцев инфицированных животных не выявляли, через 12 месяцев после опыта во второй группе выявили 1 инфицированное животное (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:10). В контрольной группе через 6 месяцев выявили 1, а через 12 месяцев - 2 инфицированных животных (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:10 через 6 и 1:12 через 12 месяцев).

Таблица 7: Клинико-физиологические показатели тёлков

Показатели	Опытные группы		Контрольная группа (n=15)
	1 группа (n=5)	2 группа (n=5)	
Средний вес, кг	$\frac{142,3 \pm 1,98^*}{221,0 \pm 2,12}$	$\frac{142,8 \pm 2,2^*}{213,0 \pm 1,96}$	$\frac{143,1 \pm 2,01^*}{210,0 \pm 1,87}$
Прирост живой массы тела тёлков, %	55,3	49,1	46,8
Среднесуточный прирост живой массы тёлков, г	434,0 ± 1,02	389,0 ± 1,99	372,0 ± 1,65

Примечание: *числитель – показатели до, знаменатель - показатели после курса профилактики

Пример 3. В условиях хозяйства с уровнем инфицированности 10% формировали 3 группы клинически здоровых телок 6-месячного возраста, полученных от серонегативных коров-матерей. Все животные находились на одном скотном дворе в одинаковых условиях содержания и кормления. Телкам первой группы назначали одновременно ронколейкин, фоспренил, риботан и анандин по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол. подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Телкам второй группы внутримышечно вводили ронколейкин в дозе 3000 МЕ/кг живой массы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Телкам третьей группы (контрольной) препаратов не применяли. Эффективность профилактики оценивали по результатам серологических (реакция иммунодиффузии с гликопротеидным антигеном ВЛКРС), молекулярно-биологических (ПЦР) исследований и по основным клинико-физиологическим показателям. Результаты представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8: Серологические и молекулярно-биологические показатели тёлочек в динамике

Показатели	Первая группа, n=5			Вторая группа, n=5			Третья группа (контроль), n=5		
	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта
РИД (+) гол. (%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(20,0)	0(0,0)	1(20,0)	2(40,0)
Титр антител к антигенам ВЛКРС	-	-	-	-	-	1:4	-	1:8	1:10
ПЦР(+) гол. (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Из таблицы 8 видно, что в первой группе через 6 и 12 месяцев инфицированных животных не выявляли, во второй группе через 12 месяцев после опыта выявили 1 инфицированное животное (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:4). В контрольной группе через 6 месяцев выявили 1, а через 12 месяцев - 2 инфицированных животных (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:8 через 6 и 1:10 через 12 месяцев).

Таблица 9: Клинико-физиологические показатели тёлочек

Показатели	Опытные группы		Контрольная группа (n=15)
	1 группа (n=5)	2 группа (n=5)	
Средний вес, кг	$\frac{141,8 \pm 1,38^*}{226,2 \pm 1,87}$	$\frac{143,0 \pm 2,0^*}{221,3 \pm 1,96}$	$\frac{143,1 \pm 1,99^*}{212,2 \pm 1,46}$
Прирост живой массы тела тёлочек, %	59,5	54,8	17,9
Среднесуточный прирост живой массы тёлочек, г	468,9 ± 1,10	435,0 ± 1,63	378,9 ± 1,15

Примечание: * числитель – фоновые показатели, знаменатель - показатели после курса профилактики

Пример 4. В условиях хозяйства с уровнем инфицированности 10% формировали 3 группы клинически здоровых тёлочек 6-месячного возраста, полученных от серонегативных коров-матерей. Все животные находились на одном скотном дворе в одинаковых условиях содержания и кормления. Тёлочкам первой группы назначали одновременно ронколейкин, фоспренил, риботан и анандин по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол. подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Тёлочкам второй группы одновременно внутримышечно вводили ронколейкин в дозе 500 МЕ/кг живой массы и фоспренил в дозе 5 мл/гол. 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Тёлочкам третьей группы (контрольной) препаратов не применяли. Эффективность профилактики оценивали по результатам серологических (реакция иммунодиффузии с гликопротеидным антигеном ВЛКРС), молекулярно-биологических (ПЦР) исследований и по основным клинико-физиологическим показателям. Результаты представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10: Серологические и молекулярно-биологические показатели телок в динамике

Показатели	Первая группа, n=5			Вторая группа, n=5			Третья группа (контроль), n=5		
	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта	до опыта	6 месяцев после опыта	12 месяцев после опыта
РИД (+) гол. (%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(20,0)	0(0,0)	1(20,0)	2(40,0)
Титр антител к антигенам ВЛКРС	-	-	-	-	-	1:4	-	1:8	1:10
ПЦР(+) гол. (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Из таблицы 10 видно, что в первой группе через 6 и 12 месяцев инфицированных животных не выявляли, во второй группе через 12 месяцев после опыта выявили 1 инфицированное животное (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:4). В контрольной группе через 6 месяцев выявили 1, а через 12 месяцев - 2 инфицированных животных (титр антител к антигенам ВЛКРС 1:8 через 6 и 1:10 через 12 месяцев).

Таблица 11: Клинико-физиологические показатели телок

Показатели	Опытные группы		Контрольная группа (n=15)
	1 группа (n=5)	2 группа (n=5)	
Средний вес, кг	$142,8 \pm 1,58^*$ $224,2 \pm 1,87$	$143,3 \pm 2,0^*$ $219,1 \pm 1,96$	$143,1 \pm 1,99^*$ $215,0 \pm 1,66$
Прирост живой массы тела телок, %	57,0	52,89	50,24
Среднесуточный прирост живой массы телок, г	452,2 \pm 1,23	421,1 \pm 1,54	399,4 \pm 1,63

Примечание: *числитель – фоновые показатели, знаменатель - показатели после курса профилактики

Проведенные исследования показали, что заявленный способ обеспечивает восстановление активности иммунной системы и естественной резистентности до показателей физиологической нормы, повышая иммунобиологические и защитные свойства организма животных в отношении лейкозного процесса. В течение последующих 12 месяцев активность иммунной системы и естественная резистентность у телят сохраняются в пределах показателей физиологической нормы. Это обеспечивает высокий уровень иммунобиологической защиты организма и профилактирует постнатальное заражение ВЛКРС телят, появление РИД-положительных реакций, т.е. развитие лейкозного процесса у крупного рогатого скота.

Источники информации

1. Бурба Л.Г. Сравнительная оценка семейств животных по лейкозам и 1 онкорновиральной инфекции крупного рогатого скота //: Тр. Всесоюзного института экспериментальной ветеринарии. – М., 1983. - Т. XXXXXVII. –С. 129-130.
2. Варгин В.В. Активация Лангат вирусной инфекции у мышей под влиянием Ликопада // ЖМЭИ. - 2004. - №6. - С. 60-63.
3. Бокарев А.В. Критический анализ эффективности применения стимуляторов

иммунитета при нервной форме чумы собак // Ветеринарная Практика. - 2000. - №3. - С. 7-12.

4. Ноздрев Г.А. Фармакологическая коррекция иммунодефицитов у телят в ранний постнатальный период жизни: автореф. дис...докт. вет. наук: 16.00.04. - Санкт-Петербург, 1996 - 37 с.

5. Ноздрев Г.А. Фармакологическая коррекция иммунодефицитов у телят в ранний постнатальный период жизни: автореф. дис...докт. вет. наук: 16.00.04. - Санкт-Петербург, 1996 - 37 с.

6. Ивановский А.А. Использование препаратов иммуномодуляторов для профилактики лейкоза крупного рогатого скота // Сельскохозяйственная наука Северо-Востока Европейской части России. - 1995. - Т. 3. - С. 26-29.

7. RU 2188655 C2, 2002.

8. Островский М.В., Моисеев А.Н., Сахарова Е.Д., Романова О.В., Гречухин А.Н., Варюхин А.В. Ронколейкин. Методические рекомендации для ветеринарных врачей. - Санкт-Петербург: «Альтер Эго», 2010. - 24 с.

9. Дмитриев А.Ф., Новосельцев Г.Г., Черных О.Ю. Коррекция иммунного статуса и повышение эффективности диагностики лейкоза у крупного рогатого скота // Ветеринария Кубани. - 2011. - №5.

10. Санин А.В., Васильев И.К., Годунов Р.С., Кожевникова Т.Н., Наровлянский А.Н., Ожерелков С.В., Третьякова Е.А., Пронин А.В. Сочетанное применение препаратов фоспренил и максидин для терапии вирусных инфекций мелких домашних животных. Ветеринарная клиника. 2004. N3. с. 23-25.

11. А.В. Санин. Применение иммуномодуляторов при вирусных заболеваниях мелких домашних животных. Российский журнал ветеринарной медицины. 2005, N1, с. 38-42.

12. Инструкция по применению риботана - www.vetlek.ru

13. Черкай З.Н. Фармако-токсикологическая и терапевтическая оценка новых лекарственных форм анандина: автореф. дис...докт. вет. наук: 16.00.04. - Санкт-Петербург, 2007 - 36 с.

14. А.В. Деева, Р.В. Белорусова, Л.Л. Данилов, С.Д. Мальцев и др. Применение фоспренила. Структура, биологические свойства, доклинические испытания // Ветеринария. - 2004. - №10. - С. 12-15.

(57) Формула изобретения

Способ профилактики постнатального заражения вирусом лейкоза крупного рогатого скота молодняка крупного рогатого скота, включающий одновременное применение ронколейкона и фоспренила, отличающийся тем, что дополнительно применяют риботан и анандин по следующей схеме: ронколейкин в дозе 100000 МЕ/гол., фоспренил в дозе 5 мл/гол., анандин в дозе 10 мл/гол. внутримышечно, риботан в дозе 2 мл/гол. подкожно 1 раз в месяц в течение 6 месяцев.

40

45