



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: **2008125554/13**, **23.06.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**23.06.2008**

(45) Опубликовано: **27.12.2009** Бюл. № **36**

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **RU 2152214 C1**, **10.07.2000**. **RU 2073514 C1**,  
**20.02.1997**. **RU 2234940 C2**, **27.08.2004**.

Адрес для переписки:  
**410012, г.Саратов, Театральная пл., 1,  
Саратовский государственный аграрный  
университет имени Н.И. Вавилова,  
патентный отдел**

(72) Автор(ы):

**Анников Вячеслав Васильевич (RU),  
Черевиченко Виктория Александровна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Саратовский государственный аграрный  
университет имени Н.И. Вавилова" (RU)**

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ЖИВОТНЫХ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ветеринарии. Способ включает комплексную терапию и иммуностимулирующий препарат-корректор интерферонового статуса. Дополнительно индуцируют рост, деление и активность Т- и В-лимфоцитов иммунной

системы введением ронколейкина на 1, 2, 3 и 6 сутки терапии в нормативной дозе 20 тыс.МЕ/кг живой массы на курс лечения. Способ сокращает сроки лечения, устраняет необходимость проведения повторных курсов терапии. 3 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

<p>(21), (22) Application: <b>2008125554/13, 23.06.2008</b></p> <p>(24) Effective date for property rights: <b>23.06.2008</b></p> <p>(45) Date of publication: <b>27.12.2009 Bull. 36</b></p> <p>Mail address: <b>410012, g.Saratov, Teatral'naja pl., 1, Saratovskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet imeni N.I. Vavilova, patentnyj otdel</b></p>	<p>(72) Inventor(s): <b>Annikov Vjacheslav Vasil'evich (RU), Cherevichenko Viktorija Aleksandrovna (RU)</b></p> <p>(73) Proprietor(s): <b>Federal'noe gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya "Saratovskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet imeni N.I. Vavilova" (RU)</b></p>
---	--

**(54) METHOD OF TREATING CHRONIC OSTEOMYELITIS IN ANIMALS**

<p>(57) Abstract: FIELD: veterinary. SUBSTANCE: method includes complex therapy and immunostimulating preparation - interferon status corrector. Growth, division and activity of T- and B-lymphocytes of immune system are additionally induced by introduction of roncoleukin on 1,2,3 and</p>	<p>6 day of therapy in norm dose 20 000 IU/kg of live weight per treatment course. EFFECT: method reduces treatment terms, removes necessity of repeating therapy courses. 3 tbl</p>
--	--

RU 2 377 011 C1

RU 2 377 011 C1

Изобретение относится к ветеринарии, а именно к способам иммунотерапии заболеваний, протекающих со снижением иммунного статуса, конкретно к способам лечения больных хроническим остеомиелитом животных.

Известен способ лечения больных хроническим остеомиелитом (патент №2073514), включающий введение антибактериальных и десенсибилизирующих средств, витаминов, анаболов с дополнительным введением до и после операции ксимедона по 0,5 г 4 раза в день в течение 20 суток и последующим повторением курсов лечения через 6 месяцев на протяжении 1,5 лет.

Недостатками данного способа являются длительный курс лечения (до 20 суток) и необходимость проведения повторных курсов лечения данным препаратом через 6 месяцев на протяжении 1,5 лет.

Известен способ лечения остеомиелита (прототип - патент РФ на изобретение №2152214), включающий иммуностимулирующие препараты, согласно которому корректируют интерфероновый статус введением индукторов интерферона класса неовир, циклоферон в дозе 500-1600 мг на курс лечения. Данные стимуляторы интерферонообразования вводят с момента поступления больного внутримышечно через день курсом 5-7 инъекций в дозе 4-6 мг/кг, в итоге курс лечения по длительности составляет 14 суток.

Недостатками данного способа являются длительный курс лечения (до 14 суток) и необходимость проведения повторного курса лечения при существенном снижении интерферонового статуса.

Технической задачей является сокращение сроков лечения, устранение необходимости в проведении повторных курсов терапии.

Техническая задача достигается способом лечения хронического остеомиелита у животных путем осуществления традиционной комплексной терапии, включающей иммуностимулирующий препарат-корректор интерферонового статуса, отличающийся тем, что дополнительно индуцируют рост, деление и активность Т- и В-лимфоцитов иммунной системы введением ронколейкина на 1, 2, 3 и 6 сутки терапии в нормативной дозе 20 тыс.МЕ/кг живого веса.

Отличие предлагаемого изобретения от прототипа состоит в том, что дополнительно индуцируют рост, деление и активность Т- и В-лимфоцитов иммунной системы введением ронколейкина на 1, 2, 3 и 6 сутки терапии в нормативной дозе 20 тыс.МЕ/кг живого веса.

Способ осуществляют следующим образом.

Проводят традиционную комплексную терапию, включающую санацию гнойного очага, его дренирование, антибактериальную, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую и антиоксидантную терапию, одновременно проводят стимуляцию иммунитета: коррекцию интерферонового статуса, дополнительное индуцирование роста, деления и активности Т- и В-лимфоцитов путем введения ронколейкина в дозе 80 тыс.МЕ/кг живого веса на курс лечения. При этом вводят с момента поступления больного животного внутримышечно или подкожно на 1, 2, 3 и 6 сутки по 20 тыс.МЕ на 1 кг живого веса.

Препарат обладает иммунокорректирующими свойствами, направленными на осуществление противобактериального иммунитета, процессов восстановления поврежденных тканей, а при стойком иммунодефиците действует как иммунореабилитатор. Ронколейкин как стимулятор интерферонообразования, фактор роста, деления и активности Т-, В-лимфоцитов, использован в комплексном лечении 10 экспериментально больных кроликов с хроническим остеомиелитом.

Проведен сравнительный анализ эффективности лечения с 10 экспериментально больными хроническим остеомиелитом кроликами, в комплексном лечении которых применялся циклоферон по методу прототипа. Остеомиелит моделировали по методике Кошкина В.И., Нагибина В.И. (1970 г.) на 3-4-месячных кроликах породы «Нидерландская красная», массой 3,5-4,0 кг, подобранных по принципу аналогов. Модель основана на факторе длительного раздражения костного мозга и микробной флоры, которая бы длительное время находилась в месте введения и не могла бы быстро распространяться по кровяному руслу. В качестве инфекционного агента использовали однодневную культуру золотистого стафилококка. Кролика фиксировали к столу в положении лежа на спине. После удаления шерсти область нижней трети диафиза большеберцовой кости обрабатывали 10% раствором настойки йода. Под общей и местной анестезией на внешней поверхности нижней трети диафиза голени производили продольный разрез кожи длиной 2 см. Мышцы тупо раздвигали по ходу волокон до кости, надкостницу продольно рассекали и сдвигали в сторону. В отличие от вышеуказанной модели в освобожденной костной площадке проводили перфорацию кости не перфоратором, а спицей Киршнера, проходя первый кортикал до костномозгового канала. Также сочли излишним использование капроновой губки в качестве депонирующего элемента для бактериального агента. Микробную взвесь вводили непосредственно в костный канал шприцем. Отверстие в кости не пломбировали. Модель развивалась в течение 1-1,5 месяца. Все животные хорошо переносили моделирование, оставались подвижными. При наружном осмотре животные щадили пораженную конечность. Пальпаторное обследование обнаруживало плотный инфильтрат. К 30-45 суткам после заражения рентгенологически отмечали появление периостальных наслоений, очагов просветления в месте введения патогенного агента, в метафизе большеберцовой кости деструктивную полость с нечеткими контурами, имеющую округлую форму и окруженную склерозированной костной тканью, ослабление четкости рисунка кости, экзастозы. При иммунологическом исследовании у больных остеомиелитом животных выявлены глубокие нарушения в иммунной системе (таблица №1).

Таблица №1			
Иммунологические показатели в процессе моделирования хронического остеомиелита у кроликов			
Срок моделирования	Показатели		
	Содержание $\gamma$ -ИНФ, (пг/мл)	Содержание Т-лимфоцитов, (%)	Содержание В-лимфоцитов, (%)
До начала моделирования	М-19,14	М-37,3	М-13,1
	м-1,32	м-1,20	м-1,12
К концу моделирования (к 45 суткам)	М-8,94	М-23,4	М-9,2
	м-1,03	м-0,23	м-0,13

Как видно из таблицы 1, количество Т-лимфоцитов в периферической крови экспериментальных животных к 45 суткам достоверно ниже (23,4%), чем до экспериментального моделирования (37,3%). В процессе экспериментального моделирования наблюдалась тенденция к стойкому снижению В-лимфоцитов. Так, до заражения их процент в среднем составлял 13,1, а уже к 45-м суткам болезни - 9,2. Уровень  $\gamma$ -ИНФ ( $\gamma$ -интерферон) перед экспериментальным моделированием составлял 19,14 пг/мл, а к 45-м суткам после операции резко снизился до 8,94 пг/мл. По данным иммунологических показателей, все кролики нуждались в иммунной реабилитации.

После окончания курса лечения экспериментально больных животных хроническим остеомиелитом кроликов по предлагаемому способу и по способу прототипа у

кроликов, которым вводился ронколейкин, наблюдалось более благоприятное течение процесса по сравнению с группой, которой вводили циклоферон. Оно выражалось в ранней нормализации температуры, исчезновении рентгенологических признаков воспаления, развитии грануляционной ткани. Клиническое улучшение подтверждается данными лабораторных исследований, приведенных в таблице №2.

Таблица №2

Срок лечения	Иммунологические показатели у кроликов в процессе их лечения по предлагаемому способу и по способу прототипа					
	Показатели					
	Содержание $\gamma$ -ИНФ, (пг/мл)		Содержание Т-лимфоцитов, (%)		Содержание В-лимфоцитов, (%)	
	по предлагаемому способу	по прототипу	по предлагаемому способу	по прототипу	по предлагаемому способу	по прототипу
До начала лечения	M-8,94 m-1,03	M-8,94 m-1,03	M-23,4 m-0,23	M-23,4 m-0,23	M-9,2 m-0,13	M-9,2 m-0,13
На 1 сутки лечения	M-8,95 m-1,11	M-8,93 m-0,12	M-23,5 m-0,27	M-23,4 m-0,42	M-9,3 m-0,03	M-9,2 m-0,15
На 2 сутки лечения	M-16,93 m-0,96	M-10,83 m-1,17	M-25,4 m-0,13	M-23,7 m-0,17	M-10,1 m-0,15	M-9,2 m-0,23
На 3 сутки лечения	M-25,28 m-1,01	M-12,72 m-1,01	M-28,8 m-1,01	M-24,1 m-1,03	M-12,62 m-0,32	M-9,3 m-0,18
На 4 сутки лечения	M-25,29 m-1,03	M-14,61 m-0,89	M-28,8 m-0,23	M-24,4 m-1,18	M-14,3 m-0,65	M-9,3 m-0,56
На 5 сутки лечения	M-23,87 m-1,19	M-16,51 m-1,05	M-26,1 m-1,14	M-24,7 m-0,65	M-12,9 m-1,12	M-9,4 m-0,6
На 6 сутки лечения	M-23,85 m-0,94	M-20,29 m-1,11	M-26,4 m-0,31	M-24,9 m-0,23	M-13,0 m-0,01	M-9,6 m-0,47
На 7 сутки наблюдения (через 6 суток от начала лечения)	M-28,18 m-1,74	M-20,32 m-1,07	M-29,3 m-1,42	M-25,1 m-0,87	M-14,8 m-1,12	M-9,6 m-1,04
На 8 сутки наблюдения (через 7 суток от начала лечения)	M-28,13 m-0,94	M-21,06 m-0,74	M-29,7 m-1,12	M-25,3 m-1,17	M-14,5 m-0,95	M-9,5 m-1,24
На 9 сутки наблюдения (через 8 суток от начала лечения)	M-28,15 m-0,91	M-21,86 m-1,02	M-29,9 m-1,08	M-25,6 m-0,82	M-14,6 m-0,82	M-9,6 m-0,14
На 10 сутки наблюдения (через 9 суток от начала лечения)	M-28,20 m-1,06	M-22,61 m-0,57	M-29,8 m-0,85	M-25,9 m-1,25	M-14,7 m-1,04	M-9,6 m-0,84
Через 14 суток от начала лечения	M-28,86 m-1,94	M-27,02 m-1,17	M-32,14 m-1,59	M-26,3 m-0,76	M-17,6 m-1,43	M-9,6 m-0,68
Через 20 суток после курса лечения	M-28,03 m-1,87	M-25,63 m-1,24	M-39,6 m-1,64	M-20,6 m-0,87	M-22,3 m-1,18	M-8,8 m-0,07

Иммунологические показатели уровня  $\gamma$ -ИНФ, Т- и В-лимфоцитов, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что за первые трое суток введения происходит накопление препарата в крови, который провоцирует клетки организма к выработке  $\gamma$ -интерферона, Т- и В-лимфоцитов. Затем на 4 и 5 сутки уровень  $\gamma$ -интерферона, Т- и В-лимфоцитов остается практически без изменений, поэтому нет необходимости ежедневного введения препарата. Тем не менее, на 5-е сутки уровень  $\gamma$ -интерферона Т- и В-лимфоцитов несколько уменьшается, поэтому на 6-е сутки снова вводится ронколейкин. А после истечения 6-х суток, кроме нормализации иммунологических показателей, наблюдается улучшение состояния животных по клиническим признакам

и стойкий терапевтический эффект в течение последующих суток наблюдения без регистрации случаев возникновения рецидивов.

Из таблицы 2 также видно, что применение препарата-корректора ронколейкина в комплексном лечении хронического остеомиелита через 6 суток курса терапии приводит к достоверному повышению в 1,3 раза уровня Т-лимфоцитов в периферической крови группы больных животных, леченных по предлагаемому способу. У больных животных, которым ронколейкин не применялся, а вводился циклоферон, через 6 суток лечения повышение Т-лимфоцитов было минимальным (в 1,1 раза). Через 6 суток от начала лечения наблюдалось увеличение количества В-лимфоцитов в 1,6 раза у кроликов, в комплексном лечении которых применялся ронколейкин, и практически не изменилось у экспериментальных животных, которым инъецировали циклоферон. Так, процент Т-лимфоцитов на 20-е сутки после окончания курса терапии составил 39,6 в крови кроликов, лечение которых проводилось по предлагаемому способу, и 20,6 - в крови кроликов группы сравнения. Относительное содержание В-лимфоцитов к этому же периоду составило 22,3 и 8,8% соответственно. Изменения в клеточном звене иммунитета кроликов, леченных по методу прототипа, позволяют выявить недостаточное функционирование иммунной системы. По окончании курса терапии по предлагаемому способу у экспериментально больных кроликов через 6 суток содержание  $\gamma$ -ИНФ увеличилось в 3 раза, в то время как у кроликов, леченных по методу прототипа, содержание  $\gamma$ -ИНФ увеличилось в 3 раза только через 14 суток. Кроме того, у животных, которым применялся ронколейкин, в отдаленном периоде (к 20-м суткам) после окончания курса терапии показатель  $\gamma$ -ИНФ остался на высоком уровне, в то время как в группе кроликов, которым применялся циклоферон, произошло его снижение в 1,2 раза.

Сохранение показателя  $\gamma$ -ИНФ на высоком уровне свидетельствует о достижении стойкого клинического эффекта, что исключает необходимость в проведении повторных курсов терапии. Предложенный способ сокращает сроки лечения с 14 до 6 дней (таблица №3).

Таблица №3		
Сравнительные показатели продолжительности курса лечения по предлагаемому способу и по способу-прототипу		
Показатель	По прототипу	По предлагаемому способу
Продолжительность курса лечения (сутки)	14	6

В качестве примера проводим следующее клиническое наблюдение. Кролик №5, 4 мес., породы «Нидерландская красная», массой 3,5 кг. Диагноз - хронический остеомиелит нижней трети диафиза большеберцовой кости. Состояние животного средней тяжести. Наблюдается вялость, плохой аппетит, бледность слизистых оболочек и кожи на непигментированных участках тела животного. При наружном осмотре животное щадит пораженную конечность, при движении отмечается хромота. При пальпации отмечается резкая болезненность. Температура тела - 39,9°C. В анализе крови: эритроциты  $4,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 89 г/л, лейкоциты  $12,6 \times 10^9/л$  со сдвигом ядра влево, СОЭ 8 мм/ч. Содержание  $\gamma$ -ИНФ 8,3 пг/мл, относительное содержание Т-лимфоцитов 21%, В-лимфоцитов 8%. Температура кожи в области поражения выше на 1,5°C по сравнению с симметричным участком. При рентгенологическом исследовании отмечен в метафизе большеберцовой кости очаг деструкции с нечеткими границами, вокруг которого расположена склерозированная костная ткань, в области поражения наблюдается нечеткость границ кортикального слоя кости, имеются зоны расслоения и экзостозы. Проводилась традиционная

комплексная терапия: внутримышечное введение цефазолина, витаминотерапия.

Проведен курс иммунокорректора ронколейкина по 70 тыс.МЕ внутримышечно на 1, 2, 3 и 6 сутки, 4 инъекции. Курсовая доза составила 280 тыс.МЕ. На вторые сутки после

5 введения ронколейкина температура тела снизилась, достигнув нормального

значения. Через 6 суток от начала лечения состояние больного животного

удовлетворительное, хромота отсутствует, животное подвижно, охотно потребляет

корм и воду. Температура кожи на симметричных участках одинаковая. В анализе

10 крови: эритроциты  $7,4 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 110 г/л, лейкоциты  $8,1 \times 10^9/л$ , СОЭ 1,5 мм/ч.

Содержание  $\gamma$ -ИНФ 27,8 пг/л, Т-лимфоцитов 26%, В-лимфоцитов 14%. Контрольное

обследование проводили на 20-е сутки после окончания курса терапии. На

контрольной рентгенограмме выявили исчезновение признаков воспаления,

заполнение деструктивной полости молодыми грануляциями, четкость рисунка кости.

15 В анализе крови: эритроциты  $7,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 125 г/л, лейкоциты  $6,1 \times 10^9/л$ ,

СОЭ 1,5 мм/ч. Уровень  $\gamma$ -ИНФ составил 27,9 пг/л, Т-лимфоцитов 37%,

В-лимфоцитов 20%.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что

использование ронколейкина в коррекции нарушений процессов костеобразования и

20 иммунодепрессий является эффективным и может быть использован в клинике.

#### Формула изобретения

Способ лечения хронического остеомиелита у животных путем осуществления

25 традиционной комплексной терапии, включающей иммуностимулирующий

препарат-корректор интерферонового статуса, отличающийся тем, что

дополнительно индуцируют рост, деление и активность Т- и В-лимфоцитов иммунной

системы введением ронколейкина на 1, 2, 3 и 6 сутки терапии в нормативной дозе 20

30 тыс.МЕ/кг живой массы на курс лечения.