

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 160738

СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ АНАФРОДИЗІЇ В КОРІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей
08.10.2025.

Директор
Державної організації «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій»

О.П. Орлюк



(21) Номер заявки: **u 2024 04677**(22) Дата подання заявки: **30.09.2024**(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **09.10.2025**(46) Дата публікації відомостей
про державну реєстрацію
та номер Бюлетеня: **08.10.2025,
Бюл. № 41**

(72) Винахідники:

**Бондаренко Ірина
Вікторівна, UA,
Лазоренко Андрій
Борисович, UA,
Коренєва Жанна Борисівна,
UA**

(73) Володілець:

**ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Канатна, 99, м. Одеса,
65039, UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ АНАФРОДИЗІЇ В КОРІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб виявлення анафродизії в корів, який включає проведення твердофазного імуноферментного аналізу та проведення розрахунку співвідношення шляхом арифметичного ділення, концентрації інтерлейкіну-4 (IL-4) на концентрацію інтерлейкіну-1 (IL-1) в сироватці крові.



УКРАЇНА

(19) UA (11) 160738 (13) U
(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2024 04677	(72) Винахідник(и): Бондаренко Ірина Вікторівна (UA), Лазоренко Андрій Борисович (UA), Коренєва Жанна Борисівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.09.2024	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.10.2025	(73) Володілець (володільці): ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Канатна, 99, м. Одеса, 65039 (UA)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.10.2025, Бюл.№ 41	

(54) СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ АНАФРОДИЗІЇ В КОРІВ

(57) Реферат:

Спосіб виявлення анафродизії в корів включає проведення твердофазного імуноферментного аналізу та проведення розрахунку співвідношення шляхом арифметичного ділення, концентрації інтерлейкіну-4 (IL-4) на концентрацію інтерлейкіну-1 (IL-1) в сироватці крові.

UA 160738 U

Корисна модель належить до ветеринарної медицини, зокрема до ветеринарного акушерства та гінекології, й може бути використана для виявлення анафродизії в корів.

Відтворна функція корів реалізується завдяки активізації камбіальних тканин, до яких належить слизова оболонка матки, що являє собою складну ієрархічну багатокомпонентну структуру, фізіологічна перебудова якої залежить від скоординованої міжклітинної взаємодії, що реалізується через систему цитокінів [Abeyasinghe, P., Turner, N., Mosaad, E., Logan, J., Mitchell, M. 2023].

Зміни в структурних компонентах ендометрія спрямовані на створення сприятливих умов для імплантації зиготи. Слизова оболонка матки містить чисельні імунокомпетентні клітини, певний склад яких створює оптимальні умови для нидації зиготи. В процесі підготовки ендометрія до імплантації, беруть участь ідентичні факторам росту гонадальні гормони та цитокіни [Pinaffi, 2018].

Система цитокінів досить інформативна щодо міжклітинної взаємодії ендометрія, в зв'язку з прогнозуванням анафродизії, оскільки має місце зв'язування інтерлейкіну-1 з рецепторами клітин материнської плаценти, що активує проліферацію клітин плацентарного бар'єру, ембріогенез, та підвищує відсоток зигот, які досягають стадії бластоцисти. Інтерлейкін-1 стимулює синтез стероїдних гормонів та простагландинів, а його гіперпродукція - ініціює передчасне відторгнення плоду [Abeyasinghe, 2023]. Головна функція інтерлейкіну-4, це регуляція проліферації стовбурових клітин шляхом індукування мітоген-активованих протеїназ. Останні здійснюють передачу внутрішньоклітинного сигналу, який викликає диференціювання клітин, зміни метаболізму, апоптозу та стимулює лютеїнові клітини до інкреції прогестерону [Nijkang, 2019]. Також, нидація зиготи відбувається за умов експресії прозапальних цитокінів, в тому числі інтерлейкіну-1, та фактора некрозу пухлин, проте, надалі, вагітність перебігає фізіологічно в разі зміщення цитокінового балансу в бік імуносупресорних цитокінів (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10), оскільки останні інгібують реакції клітинного імунітету. Значне підвищення інтерлейкіну-4 свідчить про порушення периферійної толерантності й зміщенні локальної імунної відповіді в бік Th-1, що обумовлює неплідність, а співвідношення інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-4, є прогностичним показником при оцінці перебігу запліднення та вагітності [Huang, 2021].

Інтерлейкін-1 активує трансформацію епітеліальних клітин та стромальних фібробластів ендометрія в децидуальні клітини під час підготовки до імплантації шляхом активації біосинтезу стероїдів, а дані щодо його концентрації дають змогу деталізувати ремодуляцію міжклітинного матриксу для оптимізації умов імплантації [Pinaffi, 2018].

Регенерація ендометрія починається під час дієструсу на тлі низького рівня стероїдів. Такий гормональний стан активує взаємодію місцевих факторів росту зі специфічними рецепторами клітин ендометрія [Molina-Coto & Lucy, 2018].

Відновлення постморбідного ендометрія, порівняно з морфотипом при фізіологічному статевому циклі - є більш пізньою в часі та залежить від багатьох чинників (складність захворювання, тривалість та ефективність лікування, ускладнення, тощо). Shynlova 2013, стверджує, що зниження імунного статусу організму, запалення, порушення співвідношення факторів росту (поліпептидів сигнальної системи організму, що впливають на ріст та диференціацію клітин), викликають гіпоксію та склерозування ендометрія, нагромадження продуктів екстрацелюлярного матриксу, розлади рецепторної здатності, дисбаланс апоптозу та проліферації, обумовлюючи патологічність структурно-морфологічної трансформації [Shynlova, 2013]. Відмінні морфофункціональні зміни постморбідного ендометрія викликають порушення адекватної відповіді рецепторів клітин строми до гормонального впливу, обумовлюючи недоліки формування повноцінної проліферації та секреторної трансформації. [Shynlova, 2013].

Цитокіни впливають на процеси регуляції чисельних типів міжклітинних взаємодій: проліферацію гранульозних клітин, експресію рецепторів до гонадотропінів і, навпаки, цитокіновий дисбаланс, призводить до десинхронізації диференціювання клітин, порушення імплантації й непліддя [Lappas, 2017].

Умовно цитокіни за своєю активністю поділяють на прозапальні, протизапальні, гематопоетичні, регулятори росту, проліферації клітин та хемокіни, виступають в ролі модуляторів запальних процесів, оскільки стимулюють клітинну й гуморальну запальну відповідь. Першими вступають в каскад запальної реакції IL-1 та TNF- α [Koh, 2020]. Окрім захисної функції, прозапальні інтерлейкіни можуть негативно впливати на тканини, оскільки довготривалий запальний процес зумовлює надмірний лізис клітин, а відтак і некроз тканин із втратою її фізіологічної функції. Досліджено ланцюги ендотеліально-гемостазіологічної взаємодії, що регулюються цитокінами, протягом ремоделювання материнської частини плаценти, імплантації та вагітності [Nairn, 2020]. Під час проліферації та диференціювання

ендометрія, цитокіни стимулюють функціональну активність клітин, здійснюють гуморальну регуляцію міжклітинних та міжсистемних зв'язків [Huang, 2021]. Оцінка рівня цитокінів сироватки крові (прозапального IL-1 та регуляторного IL-4, що є індуктором активації клітинного ланцюгу імунної системи), відображає динаміку міжклітинної взаємодії та характер патологічного процесу [Salas-Huetos, et al., 2020].

Надмірний рівень IL-1 руйнує міжклітинну взаємодію, викликаючи непліддя, через надмірно виражений розвиток запальної реакції ендометрія під час стадії збудження. Тобто, фізіологічна нидация зиготи можлива за умов співвідношення імуномодулюючих та імуносупресивних ефектів ендометрія, в реалізації яких приймають безпосередню участь компоненти цитокінової системи [Wisler, et al., 2022; Segura-Benitez, et al., 2022].

Існує своєрідний баланс між протизапальними складовими імунної системи та прозапальними цитокінами. Саме від такого балансу запальних та протизапальних цитокінів залежить перебіг запалення, розвиток можливих ускладнень, та дисфункцій органів і тканин [Zargar, et al., 2002].

Таким чином, проведення аналізу цитокінового профілю корів, а особливо їх співвідношення, дасть можливість з'ясувати повноцінність статеві циклічності, передумови розвитку неплідності та допоможуть прогнозувати анафродизію.

На даний час своєчасна визначення стану анафродизії, являє собою проблему, оскільки техніки штучного осіменіння, овуляцію, що наближається, своєчасно розпізнають не завжди. Це викликає подовження міжотельного періоду й розвиток імунного безпліддя, так як результативність осіменіння складає 80 % в тому випадку, коли від виявлення рефлексу нерухомості до осіменіння проходить 12-20 годин [Darwash, A.O. 2001, Стравський Я.С. 2011, Охрим С.А. 2015].

У 2/3 високопродуктивних корів реєструється затримка відновлення оваріальної активності після родів та слабкий прояв рефлексу нерухомості, за рахунок пролонгованої лютеальної фази, оскільки нормалізація структурних елементів ендометрія й маткового середовища перебігає повільніше ніж у менш продуктивних тварин [Кріп О.М. 2012, Longa S.T., Gioib P.V., 2021].

Дослідження Longa S.T. 2017 та Rathe M., 2014, свідчать, що прояв рефлексу нерухомості в корів триває в середньому 8-9 годин, а у 30 % тварин лише 3-4 години, тому близько 50 % тварин з рефлексом нерухомості лишаються непоміченими техніками штучного осіменіння, що значно збільшує економічні збитки скотарства.

В тваринницьких господарствах України основними методами визначення стану анафродизії є рефлексологічний і візуально-клінічний.

Рефлексологічний метод ґрунтується на спостереженні за реакцією корови на бугая-пробника (останнього випускають три рази на добу на 1,5-2 год у загін з коровами), або на бугая-плідника, якого утримують в окремому загоні. Корови в стані анафродизії байдужі до присутності бугая. Втім використання бугая-пробника ефективно лише за умов правильної організації роботи з ним. Останніх використовують 1-1,5 роки, заборонено весь час тримати їх у стаді, оскільки гальмуються статеві рефлекси, знижуються вгодованість та жива маса. Розроблена методика застосування корів (телиць) - виявниць, як такі використовують неплідних нелактуючих корів або оваріоектомованих телиць, яких попередньо обробляють стероїдними препаратами. Згодом (через 2-3 тижні безперервних обробок гормональними препаратами), в таких самиць формується поведінка притаманна самцям. Проте цей метод дорогий та трудомісткий [Ревунець А.С., 2007, Стефанік В.Ю. 2020].

Візуально-клінічний метод базується на анамнезі й спостереженні за коровою. Звертають увагу на відсутність еструсної поведінки більш ніж 60 діб після останніх родів, відсутність морфологічних змін статевих органів, характерних для охоти [Хомин С.П., Костишин Є.Є., Кудла І.М. 2006].

Найбільш достовірною ознакою цього методу (вірогідність охоти складає 90 %), вважається активний допуск застрибувань. Однак в частини корів реєструється ареактивний статевий цикл (самка не допускає застрибувань на себе інших самиць), а близько 20 % корів проявляють таку поведінку менш ніж 6 годин. Також на земляних долівках відсоток застрибувань достовірно більший, ніж на підлозі з бетонним покриттям. Безприв'язне утримання при застосуванні цього метода потребує триразового (по 30 хвилин) виявлення корів в охоті, прив'язне - обумовлює ще й необхідність дворазового моціону тварин. Взагалі застосування виключно візуально-клінічного метода обумовлює до 50 % випадків пропусків статевої охоти [Шеремета В.І., Тищенко Я.Г. 2008].

Федорович Є. стверджує, що ефективним методом виявлення корів з анафродизією є вимірювання активності педометром (педометрія), або детектором застрибувань. Ознакою, що

свідчить про стан анафродизії є зростання активності рухів корови (вимірюється педометрами, які кріплять на кінцівки) в два та більше разів. Показники приладів реєструються не менш ніж два рази на добу. Ефективність способу, приведена в літературних джерелах, доволі суперечлива, прилади часто псуються, й лише у 30 % корів активність рухів зростає більш ніж у два рази [Грищук Г.П. 2013].

Відомий спосіб спостереження за коровами й телицями за допомогою телевізійних установок. Час осіменіння при даному способі визначається по ознакам статевго збудження, проте суттєвим його недоліком є необхідність цілодобового спостереження за тваринами. Результати спостережень фіксують й аналізують переглядаючи записи (24-годинний запис аналізується протягом години). Практичне застосування способу нерентабельне [Armstrong D. 2001].

Спосіб вимірювання електричного опору слизової оболонки переддвер'я піхви за допомогою спеціальних електрометричних приладів (наприклад "Естрометр-2"), пройшов клінічні дослідження, проте широко не застосовується, оскільки має суттєві недоліки. Спосіб базується на здатності слизової оболонки переддвер'я піхви, яка під час охоти надмірно зволожена слизом багатим солями (хлоридом натрію, та ін.), мати самий низький електричний супротив. Однак достовірності ця здатність не має, співпадання показників приладу з позитивною реакцією корови на самця складає близько 60 %, Харута Г.Г. стверджує, що "Естрометр-2" дає лише 19,6 % правильних показників, відносно визначення охоти у корів за допомогою бугаїв-пробників. Помилковість результатів обумовлена суттєвими індивідуальними коливаннями ступеня зниження електричного спротиву слизової оболонки переддвер'я піхви під час охоти. Часте введення датчика приладу в зовнішні статеві органи корови викликає місцеве подразнення й розвиток запалення [Харута Г.Г. 2012].

Розроблені й лабораторні способи визначення анафродизії в корів, які базуються на реєстрації тих чи інших змін цервікального слизу, крові чи молока в цей час. Прогестероновий тест полягає в чисельних вимірюваннях концентрації прогестерона в плазмі периферійної крові чи молоці. Проби для визначення беруть через день (необхідно 9-11 проб), визначаючи швидкість зниження рівня прогестерону до базального, яке настає за 50 годин до овуляції (близько 20-24 годин до початку охоти). Ознака ймовірна, виявити першу після родів стадію збудження й охоту ановуляторного статевго циклу, неможливо.

Феномен арборизації шийкового слизу базується на здатності солей останньої кристалізуватися. Ознакою, що свідчить про стан анафродизії є симптом "листя папороті", ступінь прояву якого знаходиться в прямій пропорції до естрогеннової активності, й досягає максимуму під час овуляції. Після овуляції "листя папороті" починають, руйнуватися на окремі фрагменти, й під час розквіту жовтого тіла набувають аморфного вигляду. Недоліком способу є складність взяття слизу, можливість травмування й інфікування статевих шляхів. Феномен арборизації шийкового слизу спостерігається під час ановуляторних статевих циклів та за фолікулярних кіст [Прус В.М., Гончаренко В.В. 2019].

УЗД-моніторинг базується на визначенні стану ендометрія, дозріванні домінуючого фолікула та жовтого тіла водночас з характерними змінами СОМ. Проводять спосіб максимально близько до передбачуваної овуляції при визначеній тривалості циклу. За допомогою УЗД-моніторингу визначають неповноцінність жовтого тіла, недостатність зрілості та товщини ендометрія. Прогнозування стану анафродизії за допомогою УЗД-моніторингу необхідно уточнювати, визначаючи рівень прогестерону та естрогенів крові [Захарін В.В., Шеремет С.І. 2019].

Недоліком цих способів є недостатньо високий процент тварин, у яких своєчасно виявляють стан анафродизію, а несвоєчасне виявлення корів в охоті, збільшує відсоток штучно набутого й імунного безпліддя, чим обумовлює економічні збитки молочного скотарства. Розробка нових і вдосконалення існуючих способів виявлення стану анафродизії, дадуть можливість зменшити термін міжотельного періоду й відсоток неплідних корів [Грищук Г.П. 2013].

Запропонований спосіб виявлення стану анафродизії в корів, не має аналогів у ветеринарній медицині.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити більш достовірний спосіб виявлення стану анафродизії в корів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб виявлення анафродизії в корів, який включає проведення твердофазного імуноферментного аналізу та проведення розрахунку співвідношення, шляхом арифметичного ділення, концентрації інтерлейкіну-4 (IL-4) на концентрацію інтерлейкіну-1 (IL-1) в сироватці крові.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином:

В сироватці крові визначають концентрацію інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-4 (IL-4) методом твердофазного імуноферментного ELISA аналізу. Вміст IL-1 у тварин за анафродизії