

ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОСТИМУЛЮЮЧОЇ ДІЇ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

*В. І. Кушнір, здобувач
І. М. Кушнір, д-р вет. наук
Л. В. Калиновська, науковий співробітник*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті проаналізовано доцільність та необхідність використання імуностимулюючих препаратів при вторинних імунодефіцитних станах організму. Проведено аналіз імуностимулюючих препаратів, які застосовуються у практиці ветеринарної медицини України. Встановлено, що для потреб тваринництва та птахівництва на сьогоднішній день використовується незначна їх кількість. Вказано на перспективність використання імуностимулюючих препаратів природного походження з метою підвищення резистентності організму тварин та птиці. Зокрема, надзвичайно актуальним напрямком є розробка та дослідження імуностимулюючих препаратів мікробного походження.

Ключові слова: ІМУНОМОДУЛЯТОРИ, ІМУННА СИСТЕМА, ПЕПТИДОГЛІКАН, МІКРООРГАНІЗМИ, ВЕТЕРИНАРНІ ПРЕПАРАТИ.

Стан імунологічної резистентності організму є одним з головних етіопатогенетичних чинників захворювань як інфекційного, так і неінфекційного характеру. Зниження резистентності призводить до розповсюдження інфекційних захворювань [1] та до виникнення імунодефіцитних станів. Власне зниження функціональної активності основних компонентів імунної системи спричинює порушення захисту організму від патогенних чинників та супроводжується підвищеною захворюваністю. У зв'язку з цим імунодефіцити класифікують як первинні та вторинні. Останні виникають у результаті впливу на імунну систему ендогенних та екзогенних факторів, серед яких значне місце займають вірусні та бактерійні інфекції. Вторинні імунодефіцити класифікують, як набуті, індуковані та спонтанні, коли відсутня причина, що викликала порушення імунної реактивності, проте, спонтанна форма вторинних імунодефіцитів є найпоширенішою [2].

Порушення функції імунної системи може бути причиною вторинної імунної недостатності та спричиняти появу або ускладнення хронічних інфекційних захворювань. Часто застосування класичних схем лікування в цих випадках не дає очікуваного позитивного ефекту. Оскільки елімінація будь-якого інфекційного збудника відбувається на тлі пониженої функціональної активності макроорганізму і є наслідком синергічної взаємодії захисних сил макроорганізму та антимікробного агенту, тому застосування антибіотиків, протигрибкових, противірусних засобів, у таких випадках є малоефективним [3]. З огляду на це, актуальним є пошук препаратів, що підвищують імунологічну реактивність, і таким чином, посилюють ефективність терапії. Тому при вторинному імунодефіциті для підвищення ефективності етіотропної терапії та зниження побічних ефектів, перспективним є фармакологічне стимулювання імунної системи за допомогою імуномодуляторів (ІМ) [4], які не проявляють побічної дії [5, 6].

Імуномодулятори класифікують за походженням та механізмом дії. За механізмом дії виокремлюють ІМ з впливом на Т-, В-системи імунітету та фагоцитоз. За походженням ІМ поділяють на екзогенні, ендогенні та хімічно чисті. Екзогенні ІМ, у свою чергу, поділяють на

препарати рослинного та мікробного походження [4], останні поділяють на три покоління. Імуномодулятори мікробного походження впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи, основна функція яких — елімінація мікроорганізмів з організму. Препарати цієї групи стимулюють фагоцитоз, активують цитотоксичну функцію макрофагів, впливають на синтез цитокінів (інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-3), спричинюють активацію як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету [7]. За іншою класифікацією ІМ поділяють на сім основних груп: продукти фізіологічного походження (препарати тимуса, інтерферони, імуноглобуліни), продукти мікробного походження (вакцини, ліпополісахариди, пробіотики), синтетичні препарати (лікопід, поліоксидоній, циклоферон), вітамінні та антиоксидантні комплекси, рослинні препарати (ехінацея, женьшень), ентеросорбенти (сілард, енсорал), імуносупресори (глюкокортикостероїди, азатиоприн), комплексні ферментні препарати (вобензим, флогензим) [8].

Необхідно відмітити, що препарати мікробного походження додатково поділяють на дві підгрупи: природні — рибомуніл, бронхомунал, ліастен тощо та напівсинтетичні — лікопід [9]. Крім того їх ще поділяють на три покоління. До препаратів першого покоління належать пірогенал та продігіозан, які представляють собою бактерійні полісахариди. Використання таких препаратів є вкрай обмежене у зв'язку з високою пірогенністю. До мікробних препаратів другого покоління належать лізати — бронхомунал, бронховакс, імудон; рибосоми з пептидогліканом — рибомуніл. Такі препарати проявляють подвійну дію: специфічну (вакцинуючу) та неспецифічну (імуностимулюючу), тому вони широко застосовуються у пульмонології, оториноларингології і стоматології. До препаратів мікробного походження третього покоління належить мураміддипептид — компонент пептидоглікану (ПГ) клітинної стінки бактерій, який володіє імуностимулюючим ефектом, проте через високу пірогенність він не знайшов практичного застосування. У зв'язку з цим у Росії, Японії та Україні були синтезовані його аналоги (лікопід, ромуртид і ліастен) [10].

На сьогоднішній день використання імуностимулюючих препаратів у практиці ветеринарної медицини України є вкрай обмеженим і налічує невелику кількість лікарських засобів [11]. Зокрема, препарат Авесстим™ — розчин для перорального застосування, активує окремі біохімічні процеси у клітинах, проявляє антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дію, нормалізує обмін речовин. Діючою речовиною препарату є морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, який належить до похідних тріазолу. Препарат посилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує резистентність організму до хвороб вірусної етіології. Авесстим™ застосовують курчатам, ремонтному молодняку, курям-несучкам, індичатам, каченяткам, гусеняткам, перепелятам для покращення загальної резистентності організму, активізації специфічної імунної відповіді на введення вакцин, послаблення післявакцинальних ускладнень, а також для неспецифічної профілактики вірусних хвороб та змішаних респіраторних захворювань [12].

Препарат Тіопротектин випускається у формі розчину для ін'єкцій та у формі таблеток. Фармакологічний ефект препарату зумовлений антиоксидантними, мембраностабілізуючими, протиішемічними та імуномодулюючими властивостями. Запобігає загибелі гепатоцитів, знижує ступінь жирової інфільтрації і розповсюдження централобулярних некрозів печінки, сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни. Збільшує швидкість синтезу і виділення жовчі, нормалізує її хімічний склад. Тіопротектин посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окиснення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Препарат активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарду, зменшує чутливість міокарду до катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скорочувальної функції серця, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу та

ішемії міокарду. Активує фібринолітичну систему крові. Діючою речовиною препарату є тіотриазолін. Тіопротектин застосовують собакам та котам при гепатиті різної етіології, холециститі, міокардиті, кардіоміопатії при метаболічних порушеннях, ішемічній хворобі серця (як додатковий засіб) та післяопераційному ускладненні [12].

Препарат Гамавітфорте® у формі розчину для ін'єкцій, стимулює протівірусний імунітет, природну резистентність, підвищує стійкість тварин до навантажень, сприяє зниженню наслідків інтоксикацій та запобігає утворенню вільних радикалів, сприяє відновленню енергетичного потенціалу клітин, активізує ферментативні процеси циклу Кребса, підсилює утилізацію жирних кислот і глюкози в тканинах. Діючими речовинами препарату є інтерферон альфа-2b людський рекомбінантний та субстанція ППНС (натрію сукцинат, натрію піруват, натрію нуклеїнат, сольовий екстракт плаценти денатурованої емульгованої). Препарат застосовують телятам, коням, собаками, котам для підсилення природної резистентності, зниження наслідків інтоксикацій та стресів, підвищення стійкості організму до фізичних навантажень, для комплексного лікування тварин і птиці при вірусних інфекціях [12].

Застосування препарату Трифузол 1% у формі розчину для ін'єкцій активує біохімічні процеси у клітинах тканин. Препарат має антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну, гепатопротекторну та детоксикаційну дії, нормалізує обмін речовин, посилює специфічну імунну відповідь на введення вакцин, підвищує резистентність організму до хвороб вірусної етіології, сприяє відновленню показників специфічної та неспецифічної резистентності, підвищенню вмісту Т-клітин, В-лімфоцитів крові. Діюча речовина препарату піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат належить до похідних тріазолу.

Трифозол застосовують собакам котам при гнійно-запальних захворюваннях (ранах, абсцесах тощо) для пришвидшення репаративних процесів, одужання тварин, активізації факторів природного захисту організму. Препарат застосовують для покращення загальної резистентності організму, активізації специфічної імунної відповіді на введення вакцин та для зниження післявакцинальних ускладнень [12].

Характерною особливістю препарату Нуклеопептид у формі розчину для ін'єкцій, є його тонізуюча та загальнозміцнююча дія на імунну систему молодняку сільськогосподарських тварин. Діюча речовина препарату — низькомолекулярні пептиди екстракту селезінки великої рогатої худоби або свиней, отримані шляхом автолізу. Нуклеопептид застосовують молодняку великої рогатої худоби та свиней з метою підвищення імунітету і збільшення приросту маси тіла тварин [12].

Отже, на сьогоднішній день у практиці ветеринарної медицини України застосовується незначна кількість імуностимулюючих препаратів, причому всі вони синтезовані. За цих умов, особливої уваги заслуговують препарати природного походження або їх аналоги. З огляду на це надзвичайно перспективним є використання ПГ, які завдяки активній речовині — мураміддипептиду стимулюють імунну систему макроорганізму [13].

Із даних наукової літератури відомо, що ПГ та їхні синтетичні аналоги з імуномодулюючими властивостями можуть мати важливе прикладне значення [14]. Пептидоглікани — полімери, що складаються з цукрів та амінокислот, які утворюють гомогенний шар навколо плазматичної клітинної мембрани бактерій, не тільки протидіють осмотичному тиску цитоплазми, але й відіграють структурну роль клітинної стінки, надаючи їй форму та міцність [15]. Активною речовиною ПГ є мураміддипептид (МДП). Мураміддипептид утворюється з нормальної мікрофлори кишечника людини та тварин під впливом лізоциму й інших літичних ферментів, що є постійно в просвіті кишечника. Проникаючи в кров, ці з'єднання проявляють різні нейро- та імунорегулюючі ефекти [16].

Крім того, ПГ та їхнім похідним властива імуномодулююча активність [17]. Це пов'язано, у першу чергу з тим, що ПГ притаманні ад'ювантні властивості як у гуморальній, так і клітинних відповідях [18].

Імуностимулююча дія ПГ забезпечується як його макромолекулами, так і структурними частинками — мураміддипептидами [19].

В И С Н О В К И

Для потреб тваринництва та птахівництва розроблено та впроваджено обмежену кількість імуностимулюючих препаратів. Для лікування і профілактики захворювань тварин, з метою корекції імунного захисту та підвищення резистентності організму, надзвичайно перспективним є застосування імуностимулюючих препаратів.

Перспективи подальших досліджень. Розроблення та впровадження у практику ветеринарної медицини імуностимулюючих препаратів мікробного походження.

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTIC OF IMMUNOSTIMULATORY EFFECTS OF VETERINARY DRUGS

V. I. Kushnir, I. M. Kushnir, L. V. Kalynovska

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

S U M M A R Y

In the article analyzes the advisability and necessity of using immune-stimulatory veterinary medicinal products by secondary immunodeficiency of body. An analysis is conducted immunostimulatory veterinary medicinal products which used in practice of veterinary medicine of Ukraine. It was established that for needs of livestock and poultry today in animal farming used a small number of them. Specified on the availability of immuno-stimulatory drugs of natural origin in order to increase the resistance of animals and birds. In particular, its very actual direction are development and research of immune-stimulatory preparations of microbial origin.

Keywords: IMMUNE MODULATORS, IMMUNE SYSTEM, PEPTIDOGLYCAN, MICROORGANISMS, VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. И. Кушнир, И. М. Кушнир Л. В. Калиновская

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье проанализирована целесообразность и необходимость использования иммуностимулирующих препаратов при вторичных иммунодефицитных состояниях организма. Проведен анализ иммуностимулирующих препаратов, которые применяются в практике ветеринарной медицины Украины. Установлено, что для нужд животноводства и птицеводства на сегодняшний день используется незначительное их количество. Указано на перспективность использования иммуностимулирующих препаратов натурального происхождения с целью повышения резистентности организма животных и птицы. В частности, чрезвычайно актуальным направлением является разработка и исследование иммуностимулирующих препаратов микробного происхождения.

Ключевые слова: ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ИММУННАЯ СИСТЕМА, ПЕПТИДОГЛИКАН, МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4–7.
2. Хаитов Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин / Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
3. Хаитов Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин / Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9–16.
4. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин / Клиническая медицина. — 1996. — Т. 74, № 8. — С. 7–12.
5. Біловол О. М. Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування // О. М. Біловол, І. І. Князькова / Внутренняя медицина — 2008. — № 2(8).
6. Сепиашвили Р. И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике / Р. И. Сепиашвили // Аллергол. и иммунология. — 2002. — Т. 3, №3. — С. 325–331.
7. Столяров И. Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. — СПб.: Сотис, 2003. — 176 с.
8. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — 3-е изд., доп. — К.: ООО "Полиграф плюс", 2006. — 482 с.
9. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин / Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.
10. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин / Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.
11. Зареєстровані ветеринарні препарати, кормові добавки, готові корми та премікси. — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://vet.gov.ua/node/888>.
12. Засідання фармкомісій — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://scivp.lviv.ua/uk/farmkomisija/novyny/>.
13. Колесникова Н. В. Регуляція мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в експерименте и клинике / Н. В. Колесникова, Е. А. Коков, Т. М. Андропова [и др.] // Рос. аллергол. Журн. — 2008. — № 5. — С. 48–54.
14. Kato I. Polymorphisms in Genes Related to Bacterial Lipopolysaccharide, Peptidoglycan Signaling and Gastric Precancerous Lesions in a Population at High Risk for Gastric Cancer // I. Kato, F. Canzian, M. Plummer [et al.] / Dig. Dis. Sci. — 2007. — V. 52. — № 1. — P. 254–261.
15. Barr G. Immunopharmacological activities and clinical development of muramyl peptides with particular emphasis on murabutide / G. Barr, E. Darcissac, D. Bevec [et al.] // Int. J. Immunopharmacol. — 1995. — Vol. 17. — P. 117–131.
16. Adam A. Muramyl peptides: Immunomodulators, sleep factors, and vitamins. // A. Adam, E. Lederer / Medical research reviews. — V. 4. — N.Y.: Wiley and Sons. — 1984. — P. 111–152.
17. Myhre A. E. Organ injury and cytokine release caused by peptidoglycan are dependent on the structural integrity of the glycan chain. / A. E. Myhre, J. F. Stuestol, J. E. Wang [et al.] // Infect. -and Immun. — 2004. — V. 72. — № 3. — P. 1311–1317.
18. Lin E. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy // E. Lin, A. Nguyen, R. Russell / Exp. Med. — 2001. — V. — 193. — P. 727–740.
19. Dziarski R. Staphylococcus aureus peptidoglycan is a toll-like receptor 2 activator: a reevaluation / R. Dziarski, D. Gupta // Infect. and Immun. — 2005. — V. 73. — P. 5212–5216.

Рецензент — Д. Ф. Гуфрій, д. вет. н., професор, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.