

УДК 619:57.083:636.7

Дмитришин О. П., аспірант * (dmytryshynolya@gmail.com)

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького

ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ЗА ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ СОБАК

Подано характеристику основних імуномодуляторів, які використовуються за вірусних інфекцій собак, розкрито механізм їхньої дії та загальні принципи клінічного застосування.

Ключові слова: імуномодулятори, імуноактивність, імунна відповідь, вірусні інфекції собак.

Ефективність лікувально-профілактичних заходів за вірусних інфекцій собак залежить від грамотного поєднання засобів етіотропної, патогенетичної, симптоматичної та замісної терапії, а також імунокорекції, які спрямовані на виправлення порушень імунного статусу організму за допомогою імунотропних препаратів. Засоби імунокорекції можуть бути спрямовані на стимуляцію або пригнічення імунної відповіді, а також на заміну втраченої функції. Для цього використовують різноманітні препарати, зокрема імуномодулятори, які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи, усуваючи її дисбаланс. Захисний ефект імуномодуляторів залежить від вихідного імунного стану тварин, а саме: вони стимулюють знижені показники імунітету або, навпаки, знижують підвищенні показники. Імуномодулятори можуть виявляти селективний вплив на відповідну ланку імунітету, проте кінцевий ефект їхньої дії на імунну систему завжди буде багатогранним [4, 5].

Практично в кожного імуномодулятора є порогова доза, перевищення якої призводить не до очікуваної стимуляції імунної відповіді, а до імуносупресії. Показом для застосування імуномодуляторів є будь-яка імунологічна недостатість, спричинена гострою або хронічною інфекцією, стресом, антибіотико- або медикаментозною терапією тощо. Оскільки вірусні інфекції практично завжди супроводжуються імуносупресією, актуальним є науково обґрунтowany подхід до вибору тих імуномодуляторів, які здатні не тільки підвищувати природну резистентність організму (за рахунок стимуляції функціональної активності фагоцитуючих та антигенопрезентуючих клітин, синтезу антитіл, посилення цитотоксичної активності лімфоцитів та природних кілерів, індукції синтезу інтерферону та інших цитокінів), але й проявляти противірусний ефект. При цьому необхідно враховувати, що деяким імуномодуляторам також властиві адаптогенні, детоксикаційні та антиоксидантні властивості [3, 14].

* Науковий керівник – кандидат вет. наук, професор університету Калініна О. С.
Дмитришин О. П., 2012

Імуномодулятори класифікують залежно від їхнього складу, походження (наприклад, ендогенні та екзогенні, природні, синтетичні, комплексні), мішеней застосування та механізму дії [1, 5, 12]. Нижче наводимо коротку характеристику найбільш популярних імуномодуляторів, які використовуються у ветеринарній практиці з лікувально-профілактичною метою за вірусних інфекцій собак.

Анандін – глюкоамінопропілкарбоксиакрідон, є похідним акридоноцтової кислоти. Це синтетичний низькомолекулярний індуктор цитокінів, стимулятор синтезу інтерферону- α . Препарат високоактивний щодо ДНК- і РНК-геномних вірусів, рекомендується для профілактики та лікування важких вірусних інфекцій собак різної етіології (зокрема, всіх форм чуми м'ясоїдних, парвовірусного ентериту, інфекційного гепатиту), а також інфекцій, пов'язаних з імунодефіцитними станами. Препарат стимулює Т- і В-клітинну імунну відповідь, прискорює регенеративні процеси, має виражену протизапальну дію. Препарат застосовують також для лікування бактеріальних ускладнень за вірусних інфекцій [2, 12].

Гамавіт – комплексний імуномодулятор на основі нуклеїнату натрію та кислотного денатурированого емульгованого гідролізату плаценти. Препарат нормалізує обмінні процеси, підвищує природну резистентність, проявляє детоксикаційну, імуномодулюючу та антистресову дію. Нуклеїнат натрію (натрієва сіль РНК дріжджових клітин) стимулює міграцію стовбурових клітин, кооперацію Т- і В-лімфоцитів, індукує синтез інтерферону, стимулює фагоцитоз. Препарат ефективний при лікуванні вірусних і бактеріальних захворювань тварин [4, 8, 12].

Імунофан – синтетичний гексапептид тимусу (аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін). Препарат впливає на відновлення вроджених і набутих порушень клітинного та гуморального імунітету, підвищує антибактеріальну й антивірусну резистентність, проявляє іммунорегулюючу, протизапальну, детоксикаційну і гепатопротективну дію. Препарат посилює продукцію інтерлейкіну-2, що регулює синтез протизапальних цитокінів, стимулює утворення імуноглобулінів різних класів, посилює фагоцитоз, підвищує антиоксидантний захист організму. Одночасне застосування препарату з вакцинами істотно збільшує титри і тривалість циркуляції специфічних антитіл, а також сприяє зниженню побічних ефектів при вакцинації. Імунофан призначають для корекції імунодефіцитних станів, комплексної профілактики та лікування кишкових і респіраторних захворювань вірусної та бактеріальної етіології [4, 5, 12].

Катозал – комплексний імуномодулятор, що містить бутофосфан, ціанокобаламін і метил-4-гідроксibenзоат. Препарат має тонізуючі властивості, нормалізує метаболічні та регенеративні процеси, проявляє стимулюючий вплив на білковий, вуглеводний і жировий обмін речовин, підвищує резистентність організму до захворювань різної етіології та стресових факторів.

Фоспреніл – комплексний імуномодулятор природного походження на основі продуктів фосфорилювання поліпренолів хвої сосни. Препарат стимулює продукцію цитокінів, які забезпечують формування Т- і В-клітинної імунної

відповіді за вірусних інфекцій (інтерлейкін IЛ-4, IЛ-5, IЛ-6, IЛ-12, інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин- α). Препарат сприяє підвищенню природної резистентності, модулює активність природних кілерів. Ці імуностимулюючі властивості фоспренілу в поєднанні з прямою противірусною дією забезпечують захист тварин від вірусної інфекції. Крім того, препарат має протизапальні, гепатопротективні та детоксикантні властивості.

Препарат застосовують для лікування і профілактики чуми м'ясоїдних, парвовірусного і коронавірусного ентеритів, інфекційного гепатиту та аденовіроzu собак. Особливо ефективним є сумісне застосування фоспренілу з максидином і гамавітом. Поєднане застосування фоспренілу з вакцинами посилює продукцію антитіл та підвищує напруженість постvakцинального імунітету. Препарат також знижує постvakцинальний стрес, суттєво зменшуєчи ризик захворювання. Найкращий антистресовий ефект досягається при сумісному використанні фоспренілу з гамавітом, що істотно прискорює процеси реабілітації та підвищує резистентність організму [3, 9, 11].

Риботан – комплексний імуномодулятор природного походження на основі суміші низькомолекулярних поліпептидів тимусу і фрагментів РНК дріжджових клітин. Препарат активізує Т- і В-системи імунітету тварин, стимулює імунореактивність до специфічних антигенів, функціональну активність макрофагів, субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, а також синтез інтерферону та лімфокінів. Препарат застосовують як лікувально-профілактичний засіб при чумі м'ясоїдних, парвовірусному і коронавірусному ентеритах, парагрипі та інших вірусних та бактеріальних інфекцій [12]. Зокрема, застосування при вакцинації проти чуми м'ясоїдних суміші риботану та натрію тіосульфату сприяє підвищенню напруженості та тривалості постvakцинального імунітету, знижує імунодепресивну дію вакцини і попереджує постvakцинальні ускладнення [7].

Ронколейкін – рекомбінантний інтерлейкін-2 людини, виділений із клітин дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Інтерлейкін-2 відіграє ключову роль у процесі ініціації та розвитку імунної відповіді за інфекційних захворювань. Препарат активує та стимулює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, посилює синтез імуноглобулінів, активізує функцію моноцитів і тканинних макрофагів, природних кілерів. Препарат застосовують при комплексній терапії бактеріальних і вірусних інфекцій, для посилення ефективності вакцинації та зменшення постvakцинальних ускладнень [4, 12].

Глікопін – глукозамінілмурамілдипептид, є аналогом мурамілдипептиду (компоненту клітинної стінки бактерій). Препарат стимулює ефекторні функції фагоцитів (зокрема фагоцитоз, презентацію антигенів) і продукцію протизапальних цитокінів, які у свою чергу індукують проліферацію та активацію Т- і В-лімфоцитів. У результаті дії препарату відбувається активація всіх ланок імунної системи. Препарат використовують для лікування і профілактики захворювань собак бактеріальної та вірусної етіології, попередження постvakцинальних ускладнень і стресового стану у тварин при транспортуванні та різних ветеринарних маніпуляціях.

Гала-вет – натрієва сіль амінофталгідразиду. Імуномодулююча дія препаратору спрямована на активацію В-системи імунітету. Препарат регулює біосинтез активних речовин, які контролюють імунні реакції, активізує фагоцитарну активність лейкоцитів. Механізм дії препаратору зумовлений його здатністю впливати на функціональний стан макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів, які відновлюють проліферативні функції Т-лімфоцитів. Препарат застосовують для корекції імунодефіцитних станів, комплексної профілактики та лікування інфекційних захворювань різної етіології, зокрема чуми м'ясоїдних [2, 12].

Поліоксидоній – високомолекулярний хімічно чистий імуномодулятор, являє собою N–оксидні похідні поліетиленіперазину. За хімічною структурою препаратор близький до природного інтерлейкіну-2. Через утворення N–оксидних груп в організмі тварин відбувається метаболізм азотистих сполук. Препарат має широкий спектр дії на організм – імуномодулючу, мембранопротективну, антиоксидантну і детоксикаційну. Препарат підвищує резистентність тварин до інфекційних захворювань, у тому числі вірусної етіології, стимулює гуморальну імунну відповідь, кооперацію Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарну активність макрофагів, сприяє відновленню імунних реакцій за вторинних імунодефіцитних станів, спричинених інфекціями [4, 5].

Максидин – германійорганічний імуномодулятор, стимулятор інтерферонів α , β , γ . Препарат проявляє виражену імуномодулючу, інтерферонопродукуючу та противірусну активність, стимулює природну резистентність організму, підвищує активність макрофагів, має детоксикаційні властивості. Препарат застосовують як імуномодулюючий засіб за імунодефіцитних станів, спричинених інфекційними захворюваннями [3].

Мастим (модифікації мастим-М і мастим-OL) – комплексний імуномодулятор, до складу якого входить антисептик – стимулятор Дорогова, аскорбінова кислота, вазелінова або рослинна олія та ланолін. Препарат проявляє імуностимулючу дію, спрямовану на активацію В-системи, макрофагів і Т-ланки імунітету. Під дією препаратору зростає кількість клітин, які продукують антитіла, посилюються кілерні та фагоцитарні властивості імунокомpetентних клітин. Препарат стимулює неспецифічну резистентність тварин при захворюваннях різної етіології. Мастим-М застосовують для лікування вірусних хвороб собак, зокрема чуми, а Mastim-OL – для лікування нервової форми чуми [12].

Кінорон – імуномодулятор на основі суміші білків субтипів лейкоцитарного інтерферону та цитокінів, які продукуються лейкоцитами периферичної крові. Препарат стимулює активність імунокомpetентних клітин, підвищує неспецифічну резистентність організму собак. Препарат попереджує постvakцинальні ускладнення, посилює дію вакцин. Кінорон застосовують із лікувально-профілактичною метою при чумі м'ясоїдних, парвовірусному і коронавірусному ентеритах та інфекційному гепатиті собак [12].

Достим – природний імуномодулятор, до складу якого входить очищений бактеріальний глікан та полісахаридний комплекс. Препарат активує макрофаги, цитотоксичні Т-лімфоцити, посилює детоксикантну функцію

печінки, індукує синтез ендогенного інтерферону, активізує комплемент. Препарат застосовують для профілактики та лікування інфекційних захворювань собак, зокрема парвовірусного і коронавірусного ентеритів, інфекційного гепатиту, а також для корекції імунодефіцитних станів [2].

Зилексіс – імуномодулятор, який містить ліофілізований компонент із діючою речовиною – інактивованим збудником псевдовіспи овець штам 1701. Препарат стимулює проліферацію лімфоцитів, індукцію інтерферону. Застосовують як лікувально-профілактичний засіб за інфекційних захворювань собак (зокрема, вольєрного кашлю, раптової смерті цуценят, спричиненої вірусом герпесу), наявності вторинної бактеріальної інфекції, а також при захворюваннях, спричинених стресом унаслідок транспортування, виставок тощо [6].

Сальмозан – імуномодулятор бактеріального походження на основі полісахариду з О-антігену сальмонел. Препарат стимулює клітинний та гуморальний імунітет, активує макрофаги, підвищує неспецифічну резистентність організму до бактеріальних інфекцій, має адьювантні властивості, пролонгує поствакцинальний імунітет. Поєднане застосування сальмозану з імуномодуляторами, які проявляють противірусну активність (фоспреніл, максидин), рекомендують для профілактики і лікування вторинних бактеріальних інфекцій при вірусних захворюваннях тварин [10].

Одним із пріоритетних напрямків досліджень щодо удосконалення існуючих засобів профілактики і терапії вірусних інфекцій собак є створення імуномодулюючих препаратів на основі *трансфер-фактора*. Експериментально доведена висока імуномодулююча активність трансфер-фактора проти чуми м'ясоїдних та полівалентного препарату “Гексаканіс-ТФ” проти збудників лептоспірозу, аденовіrozу, інфекційного гепатиту, парвовірусної інфекції та чуми м'ясоїдних. Терапія із застосуванням трансфер-фактора істотно поліпшує імунний статус тварин, значно прискорює темпи одужання хворих собак [13].

Треба відмітити, що віруси самі по собі є імуномодуляторами, які при потраплянні в організм здатні гальмувати клітинну та (або) гуморальну імунну відповідь, що ускладнює інфекційний процес. Сприятливий прогноз за будь-якої вірусної інфекції безпосередньо залежить від ранньої стимуляції синтезу цитокінів (від декількох годин до 1–2 діб), які забезпечують формування збалансованої імунної відповіді. На пізніх стадіях вірусної інфекції надлишковий синтез цитокінів, навпаки, може привести до розвитку імунопатологічних реакцій, значно погіршити стан організму і навіть спричинити загибель. У зв’язку з цим на ранніх стадіях вірусної інфекції (в інкубаційному періоді та в перші 1–2 доби прояву клінічних симптомів захворювання) перевага надається імуномодуляторам, які стимулюють індукцію факторів природної резистентності організму (інтерферон, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин-α). На пізніх етапах ефективно застосовувати препарати, які безпосередньо впливають на внутрішньоклітинні стадії репродукції вірусів, або комплексні імуномодулятори, наприклад фоспреніл. Поєднане застосування максидину і фоспренілу рекомендують для

профілактики та лікування таких вірусних хвороб собак, як чума різного ступеня тяжкості та парвовірусного ентериту [3, 11].

При виборі препаратів для лікування вірусних інфекцій важливі й інші функції імуномодуляторів. Зокрема, за парвовірусного ентериту собак вагоме значення має знешкодження токсинів, які інтенсивно поступають в організм у зв'язку з дисфункцією кишечнику. Тому при цьому захворюванні рекомендують такі препарати, як достим, фоспреніл або гамавіт [9].

Разом з тим, бувають ситуації, коли імуномодулятори протипоказані. За важкої вірусної інфекції, наприклад чума м'ясоїдних, на фоні вже розвинутого імунодефіциту непросто досягнути хиткої рівноваги між імуностимуляцією та імуносупресією при підборі терапевтичних засобів. У таких випадках насамперед рекомендують імуномодулятори, які здатні безпосередньо впливати на збудник. За нервової форми чуми собак, коли репродукція віrusу в нейронах та гliaльних клітинах зумовлює деміелінізацію, протипоказані достим, мастим та інші імуномодулятори, що підвищують синтез інтерферону- γ , оскільки він сприяє пошкодженню нервових клітин, активуючи цитотоксичні Т-лімфоцити. У той же час мастим-OL, який переважно діє на В-клітини, навпаки, ефективний за нервової форми чуми собак, так само, як і імуномодулятори з антивірусними властивостями із сильною системною дією, наприклад фосфопреніл [2, 12].

Отже, проблема застосування імуномодулюючих препаратів при лікуванні та профілактиці вірусних інфекцій собак залишається актуальною. Незважаючи на використання у ветеринарній практиці різних імуномодуляторів природного і синтетичного походження, на сьогоднішній день відносно невелика кількість препаратів має широкий спектр противірусної активності та не проявляє при цьому токсичності, алергенності й інших побічних ефектів. Це пов'язано, зокрема, з недостатньою інформацією про особливості імунної відповіді за багатьох вірусних інфекцій. У зв'язку з цим необхідним є науково обґрунтований підхід до застосування імуномодуляторів у комплексній системі лікувально-профілактичних заходів за вірусних інфекцій собак.

Література

1. Воробьев А. А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине / А. А. Воробьев // ЖМЭИ – 2002. – № 4. – С. 93 – 98.
2. Иммуномодуляторы в ветеринарной практике: применение и противоречия / А. В. Санин, А. Н. Наровлянский, С. В. Ожерелков [и др.] // Ветеринарная клиника. – 2008. – № 10 (77).
3. К вопросу о применении иммуномодулирующих препаратов при вирусных инфекциях / С. В. Ожерелков, А. В. Санин, И. К. Васильев [и др.] // Материалы Всероссийского ветеринарного конгресса, XII международного Московского конгресса по болезням мелких животных 22 – 24 апреля 2004 г. – М. – 2004. – С. 9 – 11.
4. Климюк С. І. Принципи і засоби імунокорекції. Імуномодулятори, імуносупресори / С. І. Климюк, Ю. Л. Криворучченко // Медична мікробіологія,

вірусологія та імунологія: [підруч. для студ. вищ. мед. навч. заклад.]; за ред. В. П. Широкобокова. Видання 2-е. – Винница: Нова Книга, 2011. – С. 294 – 298.

5. Кравців Р. Й. Імуномодулятори в тваринництві: роль і клінічне застосування / Р. Й. Кравців, Р. П. Маслянко, Ю. Р. Кравців // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2004. – Т. 6. – Ч. 2. – С. 18 – 28.

6. Луценко К. В. Застосування препарату зилексіс (Zylexis) у практиці лікарів ветеринарної медицини клініки дрібних домашніх тварин “Ветдопомога” / К. В. Луценко // Мир ветеринарии. – 2012. – № 1. – С. 60.

7. Михайлова А. В. Влияние иммуностимуляторов на иммуногенез у плотоядных животных, вакцинированных против чумы: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.03 “Вет. микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология” / А. В. Михайлова. – Минск, 2001. – 21 с.

8. Никитин О. А. Терапевтическая эффективность гамавита при лечении мелких домашних животных / О. А. Никитин // Зооиндустрия. – 2003. – № 5. – С. 28.

9. Ожерелков С. В. Механизмы противовирусного действия фоспренила: принципы профилактики и лечения вирусных инфекций / С. В. Ожерелков, Т. Н. Кожевникова // Ветеринарная клиника. – 2003. – № 1 – 2.

10. Применение максидина и сальмозана при лечении инфекционных заболеваний собак и кошек / А. В. Санин, И. К. Васильев, С. В. Ожерелков [и др.] // Ветеринарный доктор. – 2007. – № 12.

11. Роль цитокинов в иммуномодулирующих эффектах фосфатов полипренолов – противовирусных препаратов нового поколения / А. В. Пронин, С. В. Ожерелков, А. Н. Наровлянский [и др.] // Russian J. Immunol. – 2000. – V. 5. – N 2. – P. 155 – 164.

12. Санин А. В. Применение иммуномодуляторов при вирусных заболеваниях мелких домашних животных / А. В. Санин // Российский журнал ветеринарной медицины. – 2005. – № 1. – С. 38 – 42.

13. Ташута О. С. Імуномодулююча активність трансфер-фактора проти віrusу чуми м'ясоїдних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.03 “Вет. мікробіологія, епізоотологія, інфекційні хвороби та імунологія” / О. С. Ташута. – К., 2009. – 24 с.

Summary

Dmytryshyn O. P.

*Lvive National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies
named after S.Z. Gzhytskyj*

THE USE OF IMMUNOMODULATORS IN VIRAL INFECTIONS OF DOGS

The review of modern data is given about application of imunomodulators at the viral infections of dogs is given. The mechanism of action and general principles of clinical application has been shown.

Рецензент - к.б.н, доцент Турко І.Б.