

з великою чисельністю проміжних хазяїв — безхребетних, які в свою чергу існують біологічним кормом для домашньої та дикої водоплавної птиці.

Висновки. 1. В зв'язку з глобальною зміною клімату на півдні України у домашній птиці, яка утримується в господарствах різних форм власності, зросла екстенсивність та інтенсивність поширених гельмінтозних захворювань, а це говорить про те, що гельмінтофауна змінюється не тільки кількісно, але і якісно.

2. Стає очевидною необхідність проведення епізоотологічного моніторингу гельмінтозів не лише у домашній та дикої птиці, але і серед інших видів тваринного світу, а також проведення відповідних наукових досліджень результати яких можуть допомогти обрати стратегію розвитку тваринництва і птахівництва в межах відповідного клімату.

Список літератури

1. Предложения по переходу к устойчивому развитию стран Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии [Текст]. — Кишинев, 2003. — С. 22.
2. Степаненко, С.Н. Зміна клімату. Що нас чекає у майбутньому [Текст] / Степаненко С.Н. // Вісн. Гідрометцентру Чорного і Азовського морів. — Одеса, 2007. — № 2. — С. 8.
3. Менжулин, Г.В. Глобальные и региональные изменения климата. Оценка влияния их последствий [Текст] / Менжулин Г.В. // Тез. докл. науч. конф. Секция 3. — М., 1996. — С. 39–40.
4. Пегов, С.А. Глобальные и региональные изменения климата и их природные и социально-экономические последствия [Текст] / Пегов С.А., Хомяков Д.М., Хомяков П.М. — М.: ГЕОС, 2000. — С. 60–70.
5. Руководство к публикации МГЭИК [Текст] // Изменение климата 2001: Смягчение последствий / Пер. с англ. Р.А. Суздальцева. — Женева, 2001. — С. 27.
6. Роль мониторинга в оценке состояния окружающей среды [Текст] / Малинин О.А. [и др.] // Ветеринарная медицина: экономические, социальные и экологические проблемы : тез. докл. респ. конф., Харьков, 20–22 нояб. 1990 г. — Х., 1990. — С. 16.
7. Маркевич, А.П. Проблемы современной зоопаразитологии и перспективы её развития [Текст] / Маркевич А.П. // Проблемы паразитологии : труды VII науч. конф. паразитологов УССР. — К., 1972. — Ч. 1. — С. 4–12.
8. Богач, М.В. Епізоотологія, деякі питання патогенезу і профілактика аскаридіозу та гетеракідозу курей на півдні України [Текст] : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.11 / Богач М.В. — Біла Церква, 1996. — 24 с.
9. Богач, М.В. Інвазійні хвороби свійської птиці [Текст] / Богач М.В., Березовський А.В., Тараненко І.Л. — К.: Ветінформ, 2007. — 224 с.
10. Степанов, А.В. Гельминтозы сельскохозяйственных животных в тропических странах (Сестодозы) [Текст] / Степанов А.В. — М., 1980. — 95 с.
11. Якунин, К.А. Патоморфология и дифференциальная диагностика гистомоноза кур [Текст] : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.02 / Якунин К.А. — Саратов, 2000. — 21 с.

THEORETICAL ASPECTS OF DISTRIBUTIONS OF HELMINTHIASIS IN POULTRY ON SOUTH OF UKRAINE IN CONNECTION WITH GLOBAL CHANGE OF CLIMATE

Bogach M.V. Odessa Experimental Station of the National Scientific Center 'Institute of
Experimental and Clinical Veterinary Medicine'

In work an analysis of scientific researches is given in relation to an estimation of global and regional changes of climate and its influence on distribution of helminthiasis among poultry on the south of Ukraine with accenting of attention on the indices of extensiveness and intensiveness of invasion.

УДК 615.2:612.017

ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ ІЗАГІЗОН ПІДВИЩУЄ ПРИРОДНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ

Болсунова О.І., Заїка Л.А., Потопальський А.І., Юркевич Л.Н., Воробйова І.І.,
Лозюк Л.В., Терент'єв А.

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Рибалко С.Л., Дядюн С.Т.

Науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.
Л.В.Громашевського АМН України

Руйнування середовища існування живих істот призводить до падіння природної резистентності організму відносно шкідливих чинників навколишнього середовища і масовому розповсюдженню вже відомих і нових вірусних, мікробно-вірусних, грибкових

інфекцій, онкологічних захворювань. В даний час ми спостерігаємо кризу стабільності, найнебезпечнішою загрозою якої є зміна клімату, що надалі може викликати непередбачені епізоотичні ситуації. Нинішня ситуація вимагає застосування засобів з високою специфічністю противірусної, протимікробної, протипухлинної дії і паралельним імунорегулюючим ефектом.

Нами розроблений і запропонований до застосування комплексний підхід до вирішення багатьох проблем сучасності в галузі сільського господарства і здоров'я людини. Він ґрунтується на використанні оригінальної молекулярної біотехнології.

Однією з цих розробок є технологія боротьби з масовими вірусними захворюваннями на основі препарату ізатізон [1].

Ізатізон активний відносно ДНК- і РНК-вмісних вірусів [2], володіє вираженими імунomodуючими властивостями [3]. На основі вивчення біологічних і терапевтичних властивостей ізатізону розроблені схеми його застосування у ветеринарній медицині [4]. Він зареєстрований як противірусний, протимікробний, протизапальний ветеринарний препарат [5], використовується в тваринництві, в птахівництві (підвищення яйценоскості на 22 % і приросту маси тіла курчат на 17 %), в бджільництві (підвищує медозбір на 15–12 % за несприятливих погодних умов), у рибництві (спільно з Інститутом рибного господарства УААН отримано патент України на корисну модель № 30040 від 11 лютого 2008 г. «Спосіб профілактики захворювань у промислових прісноводних риб») однолітки коропів на 13 % перевищували вагу контролю, гемоглобін і загальний білок крові був на 26 % вище [6]. Використовується також в рослинництві та шовківництві [7, 8].

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення противірусної дії ізатізону використано модель герпетичної інфекції (герпетичний менінгоенцефаліт). Така модель зручна для оцінки виразності симптоматики, вирізняється 100%-м відтворенням і не вимагає застосування додаткового контролю. Розвиток клінічних симптомів захворювання в контролі починається на 5–6 доби після інфікування і сягає максимуму на 13–14 доби. Референс-препаратом було взято ацикловір – ациклічний нуклеозид (синонім – віролекс) у вигляді натрієвої солі („KRKA”, Словенія), який являє собою дефектну основу для утворення хибної ланки ланцюга вірусної ДНК, від чого вірус втрачає здатність до реплікації. Препарат не токсичний, але через високу вартість не може широко застосовуватись у клінічній практиці України.

Вивчали лікувальну дію ізатізону у системі *in vivo* на безпородних білих мишах. У дослідженні тваринам вводили препарати через 24 години після зараження вірусом герпесу ВПГ-1 одноразово по 0,25 см³ внутрішньочеревинно (або 25 мг/кг маси тіла). Ефект препарату оцінювали за летальністю тварин, а його дію при цьому порівнювали з дією віролексу. Індекс ефективності (ІЕ) препарату оцінювали за формулою:

$$IE = \frac{\text{кратність захисту} - 1}{\text{кратність захисту}} \times 100$$

Одним із найважливіших критеріїв для відбору та визначення препаратів, які мають властивість впливати на резистентність організму є їх стимулююча дія на імунну систему і, в першу чергу, на макрофагальну ланку [9].

Вивчення впливу ізатізону на фагоцитарну активність проводили *in vitro* та *in vivo*, використовуючи перитонеальні макрофаги мишей. Перитонеальні макрофаги отримували через 72 години після

внутрішньочеревинного введення пептону, шляхом змиву перитонеального ексудату. Стимульовані макрофаги в концентрації 1Ч10⁶/см³ вносили в 96-комірчасті планшети («Flow Lab») і ставили в СО₂ інкубатор з 5 % атмосферою СО₂ на 2 години в середовищі RPMI-1640 із 10 % ембріональною телячою сироваткою, 2ММ L-глютаміну, 40 мкг/см³ гентаміцину та 2 мМ розчином Нерпес рН 7,2. Після цього їх відмивали та ставили в термостат на 24 години з ізатізоном та його аналогом у повному поживному середовищі в присутності СО₂. Функціональну активність макрофагів визначали за рівнем утворення диформазану. Формазан визначали, спектрофотометрично на приладі Мультискан МСС 340 (довжина хвилі 620 нм) [10].

Результати досліджень. Результати досліджу, наведені в таблиці 1, свідчать, що препарат ізатізон має захисний ефект при введенні його через 24 години після зараження вірусом герпесу. Кратність захисту (КЗ) становила 2,0 і була практично ідентичною такої у віропексу. Аналог ізатізону має нижчий показник – КЗ=1,6.

Таблиця 1 – Захисна дія ізатізону та його аналогу при герпесвірусній інфекції

Препарат	Розведення	Кількість мишей, гол	Загинуло, гол	Загинуло, %	КЗ	ІЕ
Ізатізон	1:1000	10	5	50	2,0	50,0
Аналог	1:1000	10	6	60	1,6	56,59
Плацебо		14	14	100,0	-	-

У наступному досліді мишам вводили зменшену дозу препаратів, в результаті чого і у ізатізона, і у його аналога показники значно покращились – КЗ ізатізону і його аналогу дорівнює 3,5. Обидва препарати зменшують відсоток загибелі мишей від ВПГ-1 на 72 %. Слід відмітити, що порівняльним препаратом був віролекс ко-ефіцієнт захисту якого – 2,3. Дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2 – Захисна дія ізатізону та його аналогу при герпесвірусній інфекції,

Препарат	Розведення	Кількість мишей	Загинуло	Загинуло %	КЗ	ІЕ
Ізатізон	1:2500	10	4	28,0	3,5	71,3
Аналог	1: 2500	10	4	28,0	3,5	71,3
Плацебо		14	14	100,0	-	-
Віролекс	1:100	14	6	42,8	2,3	56,0

Згідно з критеріями оцінки активності антивірусної речовини за показниками індексу ефективності, речовини, ІЕ яких переважає 60%, вважаються активними [11]. Отже ізатізон є ефективним вітчизняним противірусним засобом.

Оскільки процес, видужання при вірусних захворюваннях визначається швидкістю та повнотою видалення з організму заражених клітин, де значну роль відіграють макрофагальні клітини, тому важливо було з'ясувати дію ізатізону саме на цю ланку імунітету шляхом визначення активності фагоцитозу.

Вплив ізатізону та його аналогу на функціональну активність макрофагів вивчали на перитонеальних макрофагах мишей шляхом визначення продукції пероксидних сполук методом відновлення нітросиноного тетразолію (НСТ- тест) в диформазан електронами супероксид-аніон-радикала (O_2^-), який виробляють фагоцитуючі клітини [8]. В таблиці 3 показано вплив широкого діапазону різних концентрацій (від 0,001 до 100 мкг/см³) ізатізону та його аналогу *in vitro* на цей показник.

Таблиця 3 – Вплив ізатізону та його аналогу на функціональну активність макрофагів *in vitro*

Дози препарату мкг/см ³	Ізатізон	Аналог ізатізону	Контроль
100	487+1,7	622+1,5	618+1,3
10	713+2,2*	738+3,3*	
1	762+0,7*	627+1,9	
0,1	622+0,7	356+1,4	
0,01	569+0,8	518+3,0	
0,001	848+ 0,1*	297+5,7	

Примітка: * $p < 0,001$;

Із наведених у таблиці 3 даних видно, що ізатізон *in vitro* позитивно стимулює фагоцитарну активність макрофагів у дозах 10,0, 1,0 та 0,001 мкг/см³. У його аналога така дія достовірно відмічена в дозі 10,0 мкг/см³.

При вивченні біологічної активності ізатізону та його аналогу необхідно було з'ясувати як впливатимуть вони на функцію макрофагів в системі *in vivo*. Для цього мишам лінії СВА вагою 18–20 г вводили препарати в дозах 100, 10 та 1 мг/кг щоденно три доби, а контрольним мишам вводили фізрозчин у дозі 0,05 см³ за тією ж

схемою. Як видно із таблиці 4 ізатизон достовірно впливав в усіх дозах, які ми вивчали, а аналог його достовірно впливав у дозі 1 мг/кг. Отже, лізосомальні ферменти перитоніальних макрофагів мишей під впливом ізатизону та його аналогу суттєво активізувалися і при введенні *in vivo*.

Таблиця 4 – Вплив ізатизону та його аналогу на функціональну активність макрофагів *in vivo*

Препарати	Дози препарату			Контроль
	1мг/кг	10,мг/кг	100мг/кг	
Ізатизон, М±м	793,4±1,01*	826,0±11,6*	640,8±10,8**	591,8±12,52
Аналог, М±м	788,5±7,3*	715,0±0,4	593,7±3,6	“ – “

Примітки: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$

Отже, наведені дані вказують, що ізатизон впливає на головну ланку резистентності – фагоцити: підвищує їх поглинальну здатність, стимулює бактерицидну активність, посилює виведення чужорідних часточок з кровотоку [12]. Враховуючи попередні експериментальні дані, можна зробити висновок, що ізатизон нормалізує функцію всіх ланок імунної системи і попередує розвитку імунодефіцитних станів, що сприяє зниженню захворюваності і підвищенню продуктивності живих організмів.[13]

Приведені дані також свідчать про можливість застосування аналога ізатизону в комплексній або індивідуальній формі з урахуванням економічних розрахунків та перспективи подальшого створення нових активних форм препарату.

Висновки

1. Ізатизон є вітчизняною перспективною протівірусною лікарською формою, яка може з успіхом використовуватись при лікуванні різних вірусних інфекцій в ветеринарній медицині .

2. Аналог ізатизону також проявляє протівірусну дію та сприяє підвищенню активності фагоцитарних клітин, що вказує на необхідність його подальшого вивчення.

Список літератури

1. Потопальский, А.И. Противовирусный и противоопухолевый препарат изатизон [Текст] / Потопальский А.И., Лозюк Л.В. — К. : Наукова думка, 1995. — 104 с. 2. Активність ізатизону щодо аденовірусної інфекції *in vitro* [Текст] / Болсунова О.І. [та ін.] // Матеріали міжнар. форуму «Основи молекулярно-генетичного оздоровлення людини і довкілля. — К. : Колобій, 2005. — С. 19–21 3. Заїка, Л.А. Ізатизон впливає на цитотоксичну активність натуральних кілерів (НК) [Текст] / Заїка Л.А., Болсунова О.І., Потопальський А.І., Малижев В.А. // Імунологія та алергологія. — 2002. — № 1. — С. 43–45. 4. Іздепський, В.Й. Рекомендації щодо застосування ізатизону у практиці ветеринарної медицини [Текст] / Іздепський В.Й., Рубленко М.В., Ільницький М.Г., Вельбовець М.В. — Біла Церква : НІВ МПП «Мустанг», 1997. — 15 с. 5. Пат. № 1780 Україна. Протівірусний препарат ізатизон [Текст] / Потопальський А.І., Лозюк Л.В. — 1993. — Бюл. № 3 від 25.10.95. 6. Використання препарату «Ізатизон» у рибицивстві [Текст] / Сич Г.О. [та ін.] // Рибогосподарська наука України. — 2007. — № 2. — С. 41–46. 7. А.с. № 1619455 Т. Спосіб вирощування тутового шовкопряда [Текст] / Вітінєв І.В., Дрозда В.Ф., Потопальський А.І., Шкаруба Н.Г. — 08.09.90. 8. А.с. № 1666007 Т. Спосіб вирощування корисних шовкопрядів [Текст] / Шкаруба Н.Г., Вітінєв І.В., Дрозда В.Ф., Потопальський А.І. — 1991. — Пат. на корисну модель № 20373. 9. Ярилин, А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа [Текст] / Ярилин, А.А. // Имунология. — 1999. — № 1. — С. 17–25 10. Muller F. Nilroblue tetrasolium reaction in monocytes and monocytederived macrofages [Text] // APMIS. — 1989. — Vol. 97. — P. 490–496. 11. Доклінічні дослідження лікарських засобів [Текст] : мед. реком. — К., 2001. — С. 371–396. 12. Похідне ізатин-β-тіосемікарбазонів – ізатизон впливає на активність фагоцитарних клітин [Текст] / Заїка Л.А. [та ін.] // Імунологія та алергологія. — 2002. — № 1. — С. 45–47. 13. Болсунова, О.І. Імуномодуючі властивості протівірусного препарату ізатизон [Текст] : автореф. ... дис. канд. біол. наук / Болсунова О.І. — К., 2004. — 16 с.

DOMESTIC ANTIVIRAL PREPARATION «ISATIZONE» IMPROVES NATURAL RESISTANCE OF ORGANISMS

Bolsunova O.I., Zaika L.A., Potopalsky A.I., Yurkevich L.N., Vorobyova I.I., Lozyuk L.V., Terentyev A.

Institute of Molecular Biology and Genetics of NASU.

Rubalko S.L., Dyadun S.T.

Scientific Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of AMSU

This work is aimed at the study of “Isatizone” and its analogue antiviral action on the model of herpes infection and their immunomodulatory action. Results show that both preparations

possess an expressed antiviral effect and positively influence the activity of phagocytes but in a different extent. This is confirmed by our earlier conducted researches as well. It should be noted that the presence of antiviral and immunomodulatory activity of "Isatizone" analogue opens a wide possibilities for creation of some new forms of preparation for their successful use in veterinary medicine.

УДК 619:617.578/.588:577.27:636.2

ІМУННІ КОМПЛЕКСИ І СТАН КОПИТЕЦЬ У КОРІВ

Борисевич В. Б., Борисевич Б. В., Ситюк В. Г.

Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

Імунні комплекси, що утворюються внаслідок з'єднання антигенів з антитілами, при гнійно-катаральних маститах і ендометритах осідають в судинному руслі копитцевої дерми переважно тазових кінцівок, кровоносні судини яких є кінцевими. Імунні комплекси виявляли методом преципітації з поліетиленгліколом 6000, фагоцитарну активність визначали стандартним методом. Найбільш патогенними є дрібномолекулярні циркулюючі імунні комплекси (< 15 S), здатні зумовлювати імунне запалення, особливо при зниженні фагоцитарної активності (основного механізму їх елімінації). В основі шкіри копитець виникають дистрофічні зміни опорного колагенового каркасу і метаболічно активного матриксу з дистрофією епідермісу, ерозіями копитцевого рогу, деформаційними змінами. У попередженні імунокомплексного пододерматиту слід проводити ефективну профілактику ендометритів і маститів, а також своєчасно проводити їх раціональне лікування.

У ветеринарній ортопедії ураження копитець у корів пов'язують з гіпокінезією, остеодистрофією, кетозом, дією гістаміну [1–5]. При гіпокінезії порушуються темпи росту і стирання копитцевого рогу, що супроводжується надмірним відростанням останнього, деформацією. При остеодистрофії виникає дистрофічний остеоєндрит з лонгозом сухожилків, прогинанням кутів пальцевих суглобів, унаслідок чого зазнають перевантаження м'язуші, а копитцеві стінки виключаються з опори і виникає пододерматит. Кетоз зумовлює вуглеводно-білкову дистрофію, яка поширюється на опорний колагеновий каркас основи шкіри копитець, що призводить до унгульозу. Гістамін, переважно екзогенний, у зв'язку з надлишком у раціоні концентратів, специфічно діє на листочки копитцевих стінок, викликаючи запалення (ламїніт). Ці фактори, діючи в сукупності або поодиноці, як правило, однаково поширюються на всіх корів господарства, а ураження копитець найчастіше спостерігається у 11 – 19 % корів і, як правило, відмічаються у тварин, що хворіли на гнійно-катаральні ендометрит і мастит. Щоб розкрити етіопатогенетичні механізми копитцевої патології у корів спочатку допустили, а надалі і довели ведучу патогенну роль циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Матеріали і методи. У дослід були залучені клінічно здорові корови (контроль), хворі на гнійно-катаральний ендометрит зі сприятливим перебігом хвороби, яких виліковували протягом 7–10 діб (перша дослідна група), і корови, хворі на гнійно-катаральний ендометрит із затяжним, несприятливим перебігом хвороби, лікування яких тривало не менш 20 діб (друга дослідна група).

Вміст у крові ЦІК вивчали у реакції селективної преципітації із поліетиленгліколом-6000 за стандартними методиками [6]. Фагоцитарну активність визначали стандартним методом [7]. Гістологічно і гістохімічно досліджували копитцеву дерму і епідерміс [8]. Статистичну обробку проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. У клінічно здорових корів (контроль) вміст у крові циркулюючих дрібномолекулярних імунних комплексів склав $83,67 \pm 1,37$ одиниць оптичної щільності за достатньо високого рівня фагоцитарної ак-