

О Г Л Я Д И

УДК 636:577.27

ІМУНОДЕФІЦИТИ У СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ ТВАРИН, ЇХ ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ

О. І. Віщур, Ю. Ф. Ушкова

Інститут біології тварин УААН

Імунній системі належить одне з провідних місць у забезпеченні життєдіяльності організму. Зниження рівня клітинних і гуморальних факторів захисту організму за несприятливих екологічних умов супроводжується розвитком імунного дефіциту [1, 6, 10], що може стати причиною виникнення захворювань.

До імунодефіцитів зараховують різні форми недостатності імунної відповіді, які зумовлені порушенням процесів розпізнання, інактивації та видалення з організму чужорідних антигенів і їх продуктів. У певних випадках імунодефіцит у тварин проявляється з перших днів життя [12, 25].

Імунна недостатність (імунодефіцитний стан, ІДС) — це нездатність організму розвивати захисні реакції проти агентів, що несуть ознаки сторонньої генетичної інформації. Розрізняють три види імунної недостатності [16, 22, 24]:

- первинну (спадкову, природжений імунодефіцитний стан, ПІДС), вона зустрічається в 1–2 % випадків.

Первинні імунодефіцити, зумовлені порушенням розвитку органів імунної системи у період ембріогенезу та розвитку плода внаслідок недостатньої і неповноцінної годівлі, порушенням умов утримання та використання тварин. У новонароджених імунодефіцит може виникнути через несвоєчасне і недостатнє споживання ними молозива, при порушенні засвоєння імуноглобулінів, які містяться в молозиві, у старих тварин він буває внаслідок інволюції органів імунної системи [7].

- вторинну (набуту, вторинний імунодефіцитний стан, ВІДС).

Імунний дефіцит виникає також внаслідок виснаження імунної системи після тяжкої хвороби тварин, при хронічному враженні їхнього організму мікотоксинами та іншими токсичними речовинами, при неправильному, нераціональному застосуванні лікарських засобів, особливо гормонів, антибактеріальних препаратів, вакцин при дії на організм стрес-факторів тощо. Такий імунодефіцит називається набутим — вторинний імунодефіцит. Він буває стійким, з'являється внаслідок структурних змін у центральних органах імунної системи, і тимчасовим, внаслідок тимчасової втрати утворення гуморальних або зниження клітинних факторів захисту [3, 14, 28].

- інфекційну, коли сама імунна система стає мішенню для дії інфекційного агенту (ВІЛ, Т-клітинна лейкемія і т. п.) [21, 27].

Етіологія імунодефіцитів досить різноманітна. Вона включає фактори внутрішньоутробного розвитку, у тому числі вплив материнського організму, і безпосередню дію на тварину біологічних, хімічних, фізичних та інших імунодепресивних факторів. Відзначено негативний вплив на імунну систему тварин хронічних термічних стресів, тривалого транспортування, застосування цитостатичних і цитотоксичних речовин і т.п. [2, 21, 25, 31].

Існують різні погляди на механізми розвитку імунодефіцитів. Спочатку всі види ІДС пов'язували з патологією клітин лімфоїдного ряду — Т- або В-лімфоцитів [26]. З часом поняття імунологічної недостатності було розширене. Сьогодні виділяють такі основні види недостатності імунної системи: дефект антитілоутворення, загальна мінливість імунної недостатності, дефект клітинної залежності імунної відповіді, імунодефіцитний стан, пов'язаний з іншими дефектами в організмі. Відомо, що недостатня годівля, дефіцит білка, вірусні та бактерійні інфекції, застосування імунодепресивних препаратів і т. п. пригнічують імунну відповідь, викликають розвиток ІДС, які подібні за ознаками до спадкових дефектів імуногенезу [19]. У літературі є окремі повідомлення про імунодефіцит системи комплементу [10]. З усіх ІДС 60 % є гуморальними, хоча чисті гуморальні розлади зустрічаються порівняно рідко, вони часто поєднуються з клітинними формами ІДС. Крім того, є форми імунодефіциту, які не відповідають класифікації і об'єднані в групу «варіабельна імунна недостатність». Найчастішою ознакою усіх форм імунодефіцитів є розвиток безперервно рецидивуючих інфекційно-запальних захворювань з швидким формуванням вогнищ хронічної інфекції, які не піддаються лікуванню і характеризуються високою летальністю [17].

Оскільки проблема імунодефіцитів набуває все більшого епізоотичного та економічного значення, то, відповідно, зростає інтенсивність пошуків засобів їх корекції (імуномодуляції). Гостро стоїть питання діагностики імунодефіцитів і визначення ступеню активності імунітету. Причому обидва ці напрямки розвитку досліджень взаємопов'язані, і тому методи оцінки імунодефіцитів використовуються також як методи оцінки активності імуностимулюючих препаратів. Імунодефіцити проявляються ознаками порушення клітинного і гуморального імунітету, тобто Т- і В-систем імунітету [4].

Оцінку стану імунітету у тварин та діагностику імунодефіцитів проводять з використанням тестів:

- визначення відносної і абсолютної кількості лімфоцитів;
- виявлення Т-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення;
- виявлення В-лімфоцитів за наявністю поверхневих імуноглобулінів;
- вивчення функціональних властивостей Т- і В-лімфоцитів;
- визначення теофілінчутливих і теофілінрезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів;
- визначення загальної кількості гама-глобулінів і імуноглобулінів класів А, G, М у сироватці крові;
- визначення титрів ізогемаглютининів і гетерофільних аглютининів;
- оцінки фагоцитарної активності макрофагів;
- оцінки активності комплементу в реакції гемолізу.

При вакцинації досліджується також специфічний гуморальний імунітет за допомогою загальноприйнятих серологічних реакцій [28].

Достатньо повну оцінку стану імунітету можна отримати при використанні всіх цих тестів, які у більшості випадків практично недоступні для лікарів і, навіть, для діагностичних лабораторій та багатьох наукових закладів. Тож є спроби створення інтегрованих тестів та розробки нових методів оцінки органів імунітету. Одним із перспективних напрямків визначення стану імунних органів є вивчення їх гістологічних, гістохімічних та імуноморфологічних характеристик.

Серед сучасних методів вирішення проблеми нормалізації імунологічного статусу організму тварин важливе значення має фармакологічна імунокорекція із застосуванням препаратів імуномодулюючої дії — речовин, здатних спрямовано впливати на функцію імунної системи, які є сильними імуностимуляторами чи інгібіторами [8, 11, 18, 20].

Застосування методів стимуляції імунної функції у тварин у ветеринарній медицині пояснюється тим, що в умовах промислового тваринництва у тварин нерідко виникає імунодефіцит, внаслідок чого вони піддаються різним

захворюванням. При цьому в тварин в окремих випадках виникають вторинні імунодефіцити, зумовлені дефіцитом білків, вітамінів і мінеральних речовин в їхньому раціоні [17, 28].

В останні роки при імунодефіцитах у тварин все більшого значення набуває фармакологічна імунокорекція шляхом застосування імуномодуляторів різної природи [18], які можуть підвищувати або знижувати рівень імунної відповіді. Основні клітини імунної системи: Т- і В-лімфоцити, моноцити, макрофаги, гранулоцити та їх продукти є мішенями для імуномодуляції.

За механізмом дії на імунітет імунотропні лікарські засоби можна розділити на імуносупресори, імуностимулятори та імуномодулятори. Очевидно, що кожна речовина, яка проявляє певну дію на організм, у кінцевому підсумку буде впливати і на імунну систему. Також є препарати, які впливають на імунну систему [15, 19].

Речовини, які вводять тваринам окремо або разом з антигеном неспецифічно сприяють синтезу антитіл або викликають підвищення їх титру при введенні антигену, одержали назву «ад'юванти».

На ранніх етапах розвитку імунології, яка входила до складу мікробіології, найбільша увага приділялася пошуку і розробці препаратів, здатних посилювати продукцію антитіл проти інфекційних агентів різної природи. Було створено ад'юванти, які підвищують продукування антимікробних антитіл в організмі тварин. Мінеральні сорбенти, зокрема гідроокисалюмінію, знайшли широке застосування як ад'юванти при проведенні масової вакцинопрофілактики [5, 29].

Сьогодні вивчається велика кількість препаратів, що мають імуностимулюючі властивості, однак їхнє практичне застосування поки що стримується внаслідок відсутності офіційного дозволу на їх виробництво і використання. У зв'язку з цим інтерес становить вивчення імуномодулюючих властивостей добре відомих офіційних препаратів [15, 20]. Це дозволяє підвищити ефективність вивчення їх імуномодулюючої дії в організмі тварин і їх практичне застосування, оскільки їхня токсичність, мутагенність, канцерогенність, алергізуюча дія та інші властивості добре вивчені.

Для лікування імунодефіцитів у молодняку, обумовлених гуморальними факторами захисту, застосовують заміну імунотерапію препаратами крові і молозива (імуноглобулін неспецифічний, лактоімуноглобулін, специфічні імунні сироватки) в перші 36–48 годин життя випоюванням з молозивом в дозі 3–4 мл/кг маси. Пізніше їх вводять підшкірно або внутрішньом'язово в дозі 0,5–0,1 мл/кг. З цією метою використовують також імуностимулюючу терапію: внутрішньом'язово продигіозан, пірогенал та ін., всередину лактобактерій ентеробіфідин та інші пробіотики, препарати, що містять вітаміни А, Е, С, В₁₂, незамінні амінокислоти та мікроелементи [30]. Призначають цитомедина тимусу, (Т-активін, тималін, тимозин, тимоген), кісткового мозку (В-активін) та інші, які вводять парентерально протягом 3–5 діб підряд. Так, встановлено, що застосування Т-активіну глибокотільним коровам попереджує розвиток імунодефіцитного стану в телят. Гомотин позитивно впливає також на стан імунної системи у поросят. Препарат «Тималін», який отримують із тимуса телят, має імунобіологічну активність, стимулює реакції клітинного захисту, а також сприяє відновленню деяких фізіологічних функцій, стимулює гемопоез, гемостаз, репаративну регенерацію та ін. Застосовують також інтерферони (лейкоцитарний та ін.), інтерлейкіни. Імуностимулюючу дію має дозоване ультрафіолетове опромінення [8, 9, 11].

Тималін успішно застосовують при ревматоїдному артриті, тяжких запальних процесах. Це дозволяє припустити, що лікарські засоби цього класу проявляють не тільки імуномодулюючі, але і протизапальні властивості. Виготовлені з тимуса препарати використовуються при лікуванні злоякісних пухлин, хронічних захворювань органів дихання, хвороб печінки, травматичного остеомієліту, артриту та ревматизму [11].

Для підвищення функції тимуса та активності імунної системи у тварин протягом останніх років все частіше використовуються синтетичні імуномодулятори [23]. Застосування синтетичного пептиду тимуса тимогену з метою імунокоригуючої терапії показало його високу біологічну активність, органну специфічність дії препарату, а також його опосередкований неспецифічний вплив на імунокомпетентні клітини лімфоїдних органів. Виявлено, що тимоген, при його аерозольному введенні птиці, підвищує загальну збереженість та посилює імунну відповідь птиці при вакцинації проти хвороби Марека [17].

Для стимуляції клітинних факторів захисту призначають левамізол, натрію нуклеїнат та інші препарати. Препарат «Левамізол», який відомий як антигельмінтний засіб, являє собою ізомер синтетичного хлорводневого тетрамізолу, який синтезований у 1966 році. Уперше цей препарат, як імуностимулятор застосували G. Renoux і M. Renoux, які показали, що введення левамізолу через 2 доби після імунізації овець живою бруцельозною вакциною значно посилює ефект вакцинації. Імуностимулюючу дію пов'язують з хімічною структурою левамізолу, а також з наявністю атома сірки. В останні роки цей препарат вивчається у багатьох лабораторіях світу і встановлена імуностимулююча дія левамізолу. Зокрема встановлено, що левамізол здатний стимулювати функцію Т-клітин і макрофагів при їх пригніченні як *in vivo*, так і *in vitro*. Деякі автори вважають, що левамізол діє аналогічно гормону тимусу. Як імуномодулятор, він застосовується при багатьох захворюваннях [13].

Є дані про стимуляцію левамізолом функції макрофагів. Більшість авторів вважає, що левамізол впливає не тільки на захоплення і катаболізм антигену макрофагами, а і на лізосомальний апарат клітин. Під дією левамізолу зростає проникність лізосомальних мембран, знижується активність катепсинів у лізосомній фракції і підвищується їхня активність у цитоплазмі. Крім того, левамізол стимулює гуморальний і клітинний імунітет, який супроводжується активацією мікросомальних монооксигеназ, зокрема деметилази і гідроксилази.

Є також дані, що препарат стимулює не тільки диференціацію Т-лімфоцитів, а також антитілоутворення при застосуванні вакцин, знижує концентрацію імунних комплексів, стимулює функціональну активність нейтрофілів і фагоцитів. Встановлено, що левамізол вибірково стимулює регуляторну функцію Т-лімфоцитів, і, як імуномодулятор, здатний посилювати слабку реакцію клітинного імунітету і послаблювати сильну [15].

Підсумовуючи більшість повідомлень про дію левамізолу, можна зробити висновок про те, що цей препарат в основному опосередковано діє переважно на Т-клітини і макрофаги шляхом посилення їхньої міграції, активації і проліферації.

Встановлено, що застосування левамізолу в якості імуностимулюючого препарату, підвищує ефективність вакцинації. Отримано патенти на декілька подібних препаратів, наприклад, проти клостридіозу (заявка № 2 457 693, Франція), рінотрахеїту (патент № 4 282 210, США) та ін.

Таким чином, левамізол, як синтетична лікарська речовина, що не володіє токсичними і кумулятивними властивостями, може бути з успіхом використаний для корекції імунної відповіді при пригніченій функції Т-клітин і макрофагів.

У ветеринарній практиці для корекції імунологічної реактивності тварин застосовують також В-активін, бовівірекс, фітоекстракт з ехінацеї пурпурової та деякі інші препарати, що позитивно впливають на імунний статус та показники природного захисту в організмі тварин у різні періоди онтогенезу [15].

Відомі й інші лікарські препарати, які здатні посилювати поствакцинальні реакції й володіють властивістю корегувати імунну відповідь: дібазол, котрий стимулює вироблення антитіл, фагоцитарну активність і ГСТ; тилорон, що посилює продукцію антитіл і пригнічує клітинний імунітет; ізопринозин, який діє переважно на дозрівання Т-попередників, зрілі Т-клітини і через них опосередковано деякою мірою активує В-систему [18].

Особливе значення серед синтетичних препаратів займає «Камзол», синтезований в Інституті органічної хімії НАН України. Він є похідним фенілімідазотіазолу. При введенні тваринам препарату спостерігається підвищення функціональної активності клітинного і гуморального імунітету, посилення інтерферонсинтезуючої активності клітин і, що особливо важливо, підвищення активності натуральних кілерів, макро- та мікрофагів. Препарат рекомендований до використання з метою підвищення резистентності для всіх видів сільськогосподарських тварин і птиці. Застосування його дозволяє підвищити збереженість молодняку великої рогатої худоби на 3–12 %, поросят-сисунів — до 27 %, приріст тіла — на 15–20 %. Збереженість птиці при застосуванні камізолу підвищується на 2–17 % і приріст маси тіла на 7–11 %, на 12–20 % знижуються витрати кормів на одержання одиниці продукції [15].

Заслуговує на увагу також препарат «Зимозан», який здатний стимулювати неспецифічну цитотоксичну функцію лімфоцитів, макрофагів [20].

Певними імуностимулюючими властивостями володіє і димексид, який здатний підвищувати активність нейтрофілів та лімфоцитів. Він зменшує прояв алергії, і діє як антибактеріальний та протизапальний засіб.

Препарати «Дидемнін», «Діамексон», «Пірамідон», «Пірогенал» є інгібіторами синтезу білка. Перші два препарати пригнічують антипроліферативну дію проти різних вірусів та пухлин, решта — вибірково діють на Т-лімфоцити, супресують дію ефекторів РТП [20].

Список модуляторів імунної системи сьогодні включає більше двохсот назв. Дослідження в цьому напрямі продовжуються у всьому світі. Проте певні аспекти проблеми широкого застосування імуномодуляторів у тваринництві вимагає подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень. Поява на ринку нових імунотропних засобів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва потребує детального вивчення їх терапевтичної ефективності при лікуванні та профілактиці імунодефіцитів у тварин. Перш за все це пов'язано з прогресуючим розвитком порушень різних ланок імунної відповіді у тварин. Тому порівняльна оцінка ефективності імунотропних препаратів дозволить практикуючому ветеринарному лікарю вибрати найоптимальніший варіант лікування та профілактики імунодефіцитів у тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Алекперов Р. Т.* Иммуная система и регенераторные процессы / Р. Т. Алекперов, В. П. Мягкова // Клиническая медицина. — 1999. — № 6. — С. 17–23.
2. *Бондарчук О. Б.* Імунітет і харчування: функціональний взаємозв'язок / О. Б. Бондарчук // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 2. — С. 42–43.
3. *Брындина И. Г.* Стресс-устойчивость и неспецифическая резистентность организма / И. Г. Брындина, А. С. Исакова, С. Б. Егоркина, Е. В. Минаева // Аллергология. Иммунология. — 2004. — № 1. — С. 33–37.
4. *Бутенко Г. М.* Стресс и иммунитет / Г. М. Бутенко, О. П. Терешина // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 91–94.
5. *Вербицкий П. І.* Над усе профілактика / П. І. Вербицкий // Ветеринарна медицина України. — 1996. — № 2. — С. 22–23.
6. *Вершигора Ф. Е.* Иммунология / Ф. Е. Вершигора. — К. : Вища школа, 1993. — 304 с.
7. Внутрішньоутробна гіпотрофія і стан В-клітинної системи імунітету новонародженого : Мат. V з'їзду інфекціоністів України [“Актуальні питання клінічної

інфектології”], (Тернопіль, 7–9 жовтня 1998 р.) / Тернопільська мед. академія ім. І. Я. Горбачевського — Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. — С. 82–83

8. Вплив тимогену на Т-клітинну супресорну активність та рівень лімфоцитарного гама-інтерферону в опромінених мишей лінії СВА / Г. А. Зубкова, Т. І. Давидова, В. М. Славнов [та ін.] // Укр. радіол. журн. — 2001. — № 4. — С. 404–406.

9. *Гриневиц Ю. А.* Иммунобиология гормонов тимуса / Ю. А. Гриневиц, В. Ф. Чеботарев, И. С. Никольский. — Киев : “Здоровья”, 1989. — 150 с.

10. Експериментальні моделі імунодефіцитів у тварин : мат. наук.-практ. конф. [“Неінфекційна патологія тварин”]. — Біла Церква, 1995. — Ч. 1. — С. 28–31.

11. *Заїка Л. А.* Вплив препаратів тимуса на резистентність та продуктивність поросят / Л. А. Заїка // Вісн. Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. — 1998. — Вип. 4, Ч. 1. — С. 215–216.

12. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / [В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков]. — К. : Здоровья, 1995. — 211 с.

13. Индукторная активность гуморальных факторов тимуса, спленина и левамизола / Ю. А. Гриневиц, И. А. Никольский, Т. Н. Селезнева [и др.] // Иммунология. — 1985. — № 4. — С. 44–48.

14. *Козар В. В.* Стан неспецифічної імунологічної резистентності у оваріоектомованих щурів за умов метаболічного синдрому та впливу лікарських засобів його корекції / В. В. Козар, М. Я. Кудря, Ф. Г. Яременко, Т. О. Павленко // Biomedical and Biosocial Antropology. — 2008. — № 10. — С. 273–274.

15. *Косенко М. В.* Імунологічні препарати у ветеринарній практиці / М. В. Косенко, Я. М. Любенко // Вет. медицина України. — 2001. — № 2. — С. 22–23.

16. *Коршунова Л. М.* Морфологія та функції системи імунітету сільськогосподарських тварин / Л. М. Коршунова., С. Ф. Сікачина, В. В. Сентюрін. — Дніпропетровськ : ДДАУ, 2003. — 39 с.

17. *Криштофорова Б. В.* Вірогідні шляхи міграції материнських імуноглобулінів та їх вплив на розвиток плодів і життєздатність / Б. В. Криштофорова // Вет. мед. України. — 2000. — № 8. — С. 14–15.

18. *Кузнецов В. П.* Интерфероны как средство иммуномодуляции / В. П. Кузнецов // Иммунология. — 1987. — № 4. — С. 30–34.

19. *Куценко Н. Л.* Вплив монтелукасту та дезлоратадину на імунну відповідь на ало-та гетероантигени : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.08 / Н. Л. Куценко. — К., 2006. — 22 с.

20. *Лазарева Д. Н.* Стимуляторы иммунитета / Д. Н. Лазарева, Е. К. Алехин. — М. : Медицина, 1985. — 255 с.

21. *Лемківський Д. М.* Причини зниження протиінфекційного захисту тварин / Д. М. Левківський, Т. Р. Маслянюк, Р. П. Маслянюк // Сільський господар. — 2004. — № 9. — С. 12–14.

22. *Маслянюк Р. П.* Основи імунобіології / Р. П. Маслянюк. — Львів : Вертикаль, 1999. — 390 — 472 с.

23. *Нікітенко А. М.* Вплив імуномодельючих препаратів на рівень мінеральних речовин в організмі молодняка свиней / А. М. Нікітенко, В. П. Лясота, В. В. Малина // Аграрні вісті. — 2004. — № 4. — С. 19–21.

24. *Ройт Л.* Основы иммунологии / Л. Ройт. — М. : Мир, 2000. — 218 с.

25. *Сапин М. Р.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк. — М. : АПП “Джангар”, 2000. — 184 с.

26. *Судаков К. В.* Иммунные механизмы системной деятельности организма : факты и гипотезы / К. В. Судаков // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 373–374.

27. *Терехов О. П.* Иммунная система — эндогенная система питания многоклеточных организмов / О. П. Терехов // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 59–62.

28. *Хаїтов Р. М.* Вторинні імунодефіцити: клініка, діагностика, лікування / Р. М. Хаїтов, Б. В. Пінегін // Імунологія. — 1999. — № 1. — С. 14–15.

29. *Хаїтов Р. М.* Сучасні подання пр захист організму від інфекції / Р. М. Хаїтов, Б. В. Пінегін // Імунологія. — 2000. — № 1. — С. 61–63.

30. *Чорний М.* Гігієна та забезпечення профілактики хвороб тварин / М. Чорний // Ветеринарна медицина України. — 2001. — № 9. — С. 8–9.

31. *Чумаченко В. Ю.* Дослідження імунної системи. Фактори, що впливають на резистентність тварин / В. Ю. Чумаченко, В. В. Чумаченко, О. І. Павленко // Ветеринарна медицина України. — 2004. — № 5. — С. 33–37.

Рецензент: головний науковий співробітник лабораторії живлення великої рогатої худоби, д. б. н., професор Янович В. Г.