

УДК: 619: 616. 98. 619: 615

**Маслянюк Р.П.**, д.б.н., професор**Куртяк Б.М.**, д.в.н., ст. викладач**Божик Л.Я.**, к.в.н., асистент<sup>©</sup>*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій  
імені С.З.Гжицького*

## **ІМУНОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТВАРИН**

*У статті представлено аналітичний огляд літератури, присвячений ролі імунотропних препаратів при інфекційних захворюваннях тварин.*

**Ключові слова:** імунотропні препарати, інфекції, тварини

Імунотропні препарати (ІП) - це лікарські засоби, які корегують процеси імунітету в організмі людини і тварини при захворюваннях різного походження. У клінічній практиці ІП розподіляють на 3 основні групи: імуностимулятори, імуносупресори та імуномодулятори. Перші підвищують захисні властивості організму, другі - пригнічують у разі потреби, а треті – проявляють різноспрямовану дію на імунну систему: підвищують занижені або знижують підвищені показники імунітету. Отже, за дією на імунну систему ІП усіх трьох груп мають важливе значення в клінічній практиці, але найчастіше застосовуються перші дві групи лікарських засобів, особливо імуностимулятори [14, 20].

Згідно сучасних даних будь-яка речовина, що виявляє певну дію на організм тварини чи людини в кінцевому рахунку буде впливати на імунну систему, наприклад, мікроелементи чи вітаміни та ін. Також очевидно, що існують і повинні бути препарати з переважаючою дією на імунну систему. В цьому зв'язку, умовно, імунотерапію можна розділити на екстраімунну та власне імунну терапію. У першому випадку застосовується комплекс дій, спрямованих на недопущення причин імунодефіциту, та комплекс препаратів, які здатні поліпшити загальний стан організму, його неспецифічну резистентність. У другому випадку комплекс дій і препаратів застосовуються переважно з метою поліпшення функції самої імунної системи. По суті, таке розділення умовне. Зовсім очевидно, що препарати, дія яких спрямована на поліпшення загального стану організму: мікроелементи, вітаміни, адаптогени та ін. будуть впливати на клітини імунної системи. Очевидно також, що препарати, які діють переважно на імунну систему, будуть впливати прямо або опосередковано на інші органи або тканини організму [1, 2, 10].

Екстраімунна імунотерапія має на меті зниження антигенного навантаження на організм, наприклад, лікування хронічних вогнищ інфекцій, проведення антибактеріальної терапії з одночасним використанням лакто- і біфідубактерину та методів специфічної імунотерапії (правцевий чи

стафілококовий анатоксин, антифагін і ін.), проведення специфічної десенсибілізації (специфічна імунотерапія), а також неспецифічні гіпосенсибілізації препаратами імуноглобулінів, пентоксилу, застосування мікроелементів, вітамінів тощо. Екстраімунна терапія полягає у призначенні комплексу неспецифічних заходів і дій, спрямованих на поліпшення загального стану організму, обміну речовин і захисних функцій в цілому. Її принцип можна позначити, перефразувавши відоме прислів'я: «У здоровому тілі - здорова імунна система». Виділення цього неспецифічного комплексу дій у самостійний розділ імунотерапії робиться лише з однією метою – зобов'язати лікаря перед призначенням специфічного лікування спробувати виявити причину імунної недостатності у даного пацієнта, можливість її вилучення без допомоги сильнодіючих засобів і розробити комплексне лікування, яке при необхідності буде складатися як з екстраімунної, так і з властиво імунотерапії.

Усі компоненти імунної системи, як і будь-яка інша ознака організму, генетично детерміновані. Однак їх експресія залежить у значній мірі від того антигенного мікрооточення, в якому знаходиться даний організм. У зв'язку з цим, існуючий в організмі рівень функціонування імунної системи є результатом взаємодії допоміжних (моноцитів, макрофагів і дендритних клітин) та імунокомпетентних клітин (Т- і В-лімфоцитів) з постійним нагромадженням антигенів, що надходять у його внутрішнє середовище [4, 8, 12]. Ці антигени є рушійною силою розвитку імунітету, виконуючи роль першого поштовху. Надалі імунна відповідь може розвиватися відносно незалежно від впливу антигену: долучається до реакції другий пакет регуляторів імунної системи - цитокінів, від яких у значній, якщо не вирішальній мірі, залежить активація, проліферація та диференціація імунокомпетентних клітин [8, 11]. Особливо виражено це можна прослідкувати на моделі центральної клітини імунної системи Т-гелпера. За дії антигена та цитокінів - передусім інтерферону  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ) та інтерлейкіну 12 (ІЛ-12), а також трансформуючого фактора росту (ТФР) Т-гемперна клітина диференціюється в Т-гелпер 1, а за дії ІЛ-4-у Т-гелпер 2. Від цитокінів, які синтезуються цими субпопуляціями Т-клітин і макрофагів, залежить розвиток усіх імунологічних реакцій:

а) від ІФН-  $\gamma$  і ТФР - лімфокінопоередкована клітинна та антитіло - залежна клітинна цитотоксичність, внутрішньоклітинний кілінг і фагоцитоз;

б) від ІЛ - 4, 5, 10, 2 - процес антитілоутворення;

в) від ІЛ - 3, 4, 10 - вивільнення медіаторів із тучних клітин і базофілів [14]. Очевидно, що практично всі природні речовини, що мають властивість діяти на імунітет, можна розділити на екзогенні та ендогенні. Переважаюча більшість перших - це речовини мікробного походження в основному бактерійного, вірусного та грибового. Відомі також препарати рослинного походження. Речовини ендогенного походження у зв'язку із історією їх появи можна розділити на дві групи: на імунорегуляторні пептиди і на цитокіни. Перші є екстрактом із органів імунної системи (тимусу, кісткового мозку, бурси фабриціуса у птахів, лімфовузлів і селезінки) або продуктами їх життєдіяльності. Препарати тимусу можуть містити його гормоноподібні

речовини [18]. Під другими розуміють усю сукупність біологічно активних білків, які продукуються лімфоцитами та макрофагами: інтерлейкіни, монокіни, інтерферони. В імунотерапії вони використовуються у вигляді рекомбінантних препаратів [14].

У періодичних наукових виданнях постійно з'являються нові інформативні дані за наявності у того чи іншого препарату імунотропних властивостей. Ця інформація має цінність, але не може бути основною для віднесення даної речовини (препарату) до класу імунотропних лікарських засобів. Для цього потрібно, щоб дана речовина пройшла доклінічне випробування відповідно до методичних рекомендацій, затверджених Державним комітетом ветеринарної медицини МАПУ та МОЗ України, першу та другу фази клінічної апробації як ІІ і отримала дозвіл Державного фармакологічного комітету на його застосування в якості ІІ за відповідними показниками.

Найбільшої ефективності від проведення імунотерапії слід очікувати при вторинних (набутих) імунодефіцитах, які у 85-90% випадків проявляються у вигляді інфекційного синдрому. Набутий імунодефіцит є результатом порушень імунітету, які виникають у тварин чи людини через певний проміжок часу після народження та розвиток яких зв'язаний з дією на організм різних ушкоджуючих факторів. В цьому зв'язку важливою дією в тактиці лікаря є встановлення причини формування імунодефіциту та спроби цю причину як можна швидше ліквідувати [1, 3, 5, 9, 13, 17, 19].

Головним завданням імунної системи є захист організму від чужорідних агентів як екзогенної, так й ендогенної природи. У цьому захисті беруть участь такі основні механізми імунітету: фагоцитоз, система комплементу, клітинна та гуморальна ланка імунітету. Відповідно до цього набутий імунодефіцитний стан може бути зв'язаний з порушенням кожного з цих компонентів захисних механізмів. Завдання клініко-імунологічного обстеження полягає в ідентифікації порушеної ланки імунітету з метою проведення обґрунтованої імунотерапії.

Головною мішенню дії препаратів мікробного походження служать клітини моноцитарно-макрофагальної системи, природним завданням яких є виділення збудника хвороби з організму. Вони посилюють функціональну активність цих клітин, стимулюючи фагоцитоз і мікроцидність. Паралельно і цим відбувається активація цитотоксичної функції макрофагів, що проявляється їх здатністю руйнувати *in vivo* чужорідні агенти, в тому числі генетично трансформовані клітини власного організму. Активовані макрофаги та дендритні клітини починають синтезувати ряд цитокинів: ІЛ-1, ІЛ-3, ТФР колонієстимулювальний фактор та ін. Наслідком цього є активація як клітинного так і гуморального імунітету [7, 22].

Природною мішенню для дії препаратів тимусного та кістково-мозкового походження є відповідно Т- і В-лімфоцити. В результаті посилюються їх проліферація та диференціація. В першому випадку це проявляється індукцією синтезу Т-клітинами цитокинів і посиленням їх цитотоксичних властивостей, і другому випадку - посилення синтезу антитіл. Вираженою здатністю виявляти

стимулювальну дію на Т-систему володіє левамизол, який можна віднести до групи тимологічних засобів. Він є індуктором ІЛ-2, тому володіє здатністю стимулювати систему Т-клітин. ІЛ-2 є ключовою ланкою, що визначає розвиток імунної реакції. Він продукується Т-гелперами у відповідь на антигенну стимуляцію. Синтезований ІЛ-2 діє на Т-лімфоцити, посилюючи їх проліферацію та наступний синтез ІЛ-2. Він спрямовано впливає на ріст, диференціацію та активацію Т- і В-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів і дендритних клітин. Від його присутності залежить розвиток цитотоксичної активності натуральних кілерів і Т-кілерних клітин. Розширення спектру лікуючої дії ефекторних клітин зумовлює елімінацію різновидних патогенних збудників інфекцій і малігнізованих клітин. Біологічні ефекти його опосередковуються зв'язуванням із специфічними рецепторами, представленими на поверхні різних клітинах-мішенях.

Що стосується питання про роль препаратів, які входять до групи імуномодуляторів, то всі вони за механізмом своєї дії відносяться до імуностимуляторів. Однак при аутоімунних хворобах завданням терапевтичної дії полягає у пригніченні небажаного аутоімунітету. У даний час для цієї мети застосовуються імунодепресанти: циклофосфан, циклоспорин А, глюкокортикоїди та ін., які поряд з позитивними ефектами викликають ряд побічних реакцій. Тому розробка та застосування ІІ, які нормалізують імунні процеси, не викликаючи різкого пригнічення імунної системи, є одним із актуальних завдань імунофармакології та імунотерапії.

Вчення про ІІ має поки що порівняно коротку історію - близько 20 років. Однак за цей час досягнуто значних успіхів, які виражаються створенням великого набору лікарських засобів, що діють безпосередньо на основні компоненти імунної системи: фагоцитоз, клітинні та гуморальні фактори препарату.

Останнім часом вчення про ІІ зазнало істотних змін, які полягають у переході від емпіричного підходу як у пошуку, так і в їх призначенні, до більш науково обґрунтованого аналізу. Ці зміни можна позначити як якісні та полягають в наступному:

- а) у застосуванні замість цілих мікробних клітин або грубих екстрактів із центральних і периферичних лімфоїдних органів хімічно чистих і (або) синтетичних аналогів біологічно активних природних речовин;
- б) у застосуванні синтетичних імуномодуляторів, які не мають природних аналогів;
- в) у застосуванні рекомбінантних цитокінів - природних регуляторів імуногенезу;
- г) у пошуку речовин, які в тій чи іншій мірі специфічності діють на індуктори природних регуляторів імуногенезу - цитокінів;
- д) у спрямованому синтезі нових хімічних сполук, які володіють тропністю по відношенню до імунної системи.

Вказані пункти можна розглядати як основні перспективні напрямки у вченні про ІІ. Власне вони, можуть створити спрямовану, високоспецифічну

імунотерапію, коли на основі точної імунодіагностики проводиться призначення найбільш ефективних і безпечних препаратів. Такі препарати повинні стати в певній мірі зразками III і подальший розвиток вчення про імунотерапію буде проходити в напрямку створення хімічно чистих препаратів, аналогів екзогенних чи ендогенних стимуляторів імуногенезу. Проте немає сумніву в тому, що й такі імуномодулятори, як тактивін, тималін, мієлопептид, нуклеїнат нартію і ін. ще довго залишаться корисними та, не виключено, що вони увійдуть у перелік III XXI століття.

#### Література

1. Ильина Н.И. Синдром вторичной иммунной недостаточности / Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - № 5. – С. 8-9.
2. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / И.Д. Столяров. – СПб: Сотис. – 1999. – 176с.
3. Карпуть И.М. Иммунные дефициты и болезни молодняка / И.М. Карпуть // Матер. н.-практ. конф. – Біла Церква. – 1995. – ч. 1. – С. 127-128.
4. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. - № 2. – С 77-80.
5. Красиков Г.А. Основне виды иммунодефицитов и их коррекция у кур / Г.А. Красников, Е.В. Масенко, Н.М. Келеберда // Наук. Вісник НАУ. – 2001, т. 36. – С. 233-236.
6. Манько В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции, развития, современное состояние, перспективы / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.Х. Хаитов // Иммунология. – 2002. - № 3. – С. 132-138.
7. Маслянюк Р.П. Основи імунобіології / Р.П. Маслянюк – Львів.: «Вертикаль». – 472с.
8. Маслянюк Р.П. Роль цитокінів і інтерлейкіна-1 в організмі тварин / Р.П. Маслянюк, Ю.Р. Кравців // Науковий вісник ЛНУВМтаБТ ім. С.З. Гжицького. – 2005. – т. 7 (1). – С. 177-181.
9. Маслянюк Р.П. Імунні дефіцити тварин / Р.П. Маслянюк, Ю.Р. Кравців, Т.С. Матвіїшин, Л.Я Пукало // Науковий вісник ЛНУВМтаБТ ім. С.З. Гжицького. – 2007. – т. 9 (34). – С. 82-86.
10. Передерий В.Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков // Харьков ЦНДИИЭВ. – 1995. – 138с.
11. Ризопулу А.П. Влияние иммуномодуляции на пролиферативный ответ и цитотоксическую активность натуральных киллеров в системе in vitro / А.П. Ризопулу // Медицинская иммунология. – 2004. - № 4. – С. 507-514ю
12. Сапин М.Р. Иммунная система и иммунодефицит / М.Р. Сапин // Клинич. медицина – 1999. - № 1. – С. 5-11.
13. Хаитов Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1999. - № 1. – С. 14-16.
14. Хаитов Р.М. Основные представления об иммуностропных

лекарственных препаратах / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 1996. - №6. - С. 4-9.

15. Яблонська О.В. Імуностимуляція телят біологічно-активними сполуками германію / О.В. Яблонська // Наук. вісник ЛДАВМ. – 1999. – вип. 3, ч. 1. – С. 189-190.

16. Яблонська О.В. Сапонін як ефективний імуностимулятор для телят молочного періоду / О.В. Яблонська, В.Г. Скибіцький, В.В. Горюк // Наук. вісник ЛДАВМ. – 2000. – т.2(1). – С. 103-105.

17. Яблонська О.В. Корекція імунодефіцитних станів глибоко тільних корів за допомогою трекрезану, герматранолу та сапоніну / О.В. Яблонська // Вет медицина. – 2004. – вип. 84. – С. 785-790.

18. Ярилин А.А. Иммунологические функции тимуса / А.А. Ярилин, П.В. Мирошниченко, В.П. Шичкин // Итоги науки и техники: серия Иммунология. – 1990. – т. 23. – 189с.

19. Conley M.E. Molecular basis of immunodeficiency / M.E. Conley // Immunol. Rev. – 2005. – v. 209.- P. 5-9.

20. Coombes J.L. Regulatory T cells and intestinal homeostasis / J.L. Coombes // Immunol. Rev. – 2005. – v. 203.- P. 184-194.

21. Ezendam J., Henx P. Probiotics: Immunomodulation and evaluation of safety and efficacy // J.Nutr.Rev. - 2007. - V.65. - P. 1-15.

22. Jensen P.E. Recent advances in antigen processing and presentation / P.E. Jensen // Nat. Immunol. – 2007. – v. 8. – P. 921-931.

23. Molines T.E. Complement in the 21-st century / T.E. Molines, T.S. Jokirant, L. Truedsson et.al. // Mol. Immunol. – 2007. – v. 44. – P.3838-3850.

24. Rebe A.J. Effect of the investion of whole colostrums or cell free colostrums on the capacity of leukocytes in newborn calves to stimulet immune system / A.J. Reve // Am. J. Vet. Res. - 2005. – v. 66. P. 1854-1860.

25. Saraguchi S. Regulatory T-cells / S. Sakaguchi // Immunol. Rev. – 2006. – v. 212. – P. 5-8.

26. Zipfel P.F. Complement evasion of pathogens common strategies are shared by diverse organisms / P.F. Zipfel, R. Wurrner, C. Skerka // Mol. Immunol. – 2007. – v. 45. – P. 3850-3858.

### *Summary*

**Maslianko R., Kurtjak B., Bozhyk L.**

***Lviv national university of veterinary medicine and biotechnology named of S.Z.Gzickyj***

*The article presented of analytical literature review dealing with the role immunotropic preparation in infectious disease of animals/*

*Стаття надійшла до редакції 21.09.2010*