

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «МИКСОФЕРОН» КУРАМ-НЕСУЩКАМ

Готовский Д.Г., Демидович А.П.

УО «Витебская ордена «Знак Почёта» государственная академия ветеринарной медицины»,

г. Витебск, Республика Беларусь

Бирман Б.Я.

РДУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского»,

г. Минск, Республика Беларусь

Изучена возможность применения противовирусного препарата «Миксоферон» для птиц. Установлено, что многократное использование препарата не оказывает негативного влияния на организм кур, повышает интенсивность белкового обмена, в том числе содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Application of antiviral preparation «Mixoferon» for birds is studied. It is established, that «Mixoferon» application does not influence negatively on organism of hens, increases intensivity of protein metabolism, including the maintenance of antibodies in blood whey.

Введение. В настоящее время профилактика и лечение вирусных инфекций являются одной из важнейших проблем современности [9]. Следует отметить, что противовирусная терапия, в отличие от антибактериальной, обладает небольшим арсеналом лечебных препаратов. Эффективность многих химических соединений и препаратов, обладающих противовирусным действием, установлена как в экспериментальных исследованиях, так и в результате многочисленных клинических испытаний. Однако лишь немногие из них разрешены для широкого практического применения.

Все противовирусные средства по химическому составу и механизму действия подразделяются на три группы:

- 1) химиопрепараты;
- 2) интерфероны;
- 3) индукторы интерферонов.

К противовирусным химиопрепаратам относятся аномальные нуклеозиды, производные адамантана, синтетические аминокислоты, аналоги пирозофосфата, тиосемикарбазоны и другие вируцидные препараты. К химиопрепаратам, к сожалению, быстро формируется резистентность, что существенно влияет на результаты лечения.

Интерфероны относятся к биологическим противовирусным неспецифическим средствам. Они представлены практически во всех клетках организма и направлены на подавление репликации вирусов, их элиминацию и санацию организма.

Индукторы интерферона представляют собой весьма разнообразную группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных вызвать образование интерферона в организме больного. Индукторы интерферона являются новой и весьма перспективной группой противовирусных препаратов [3, 8]. Индукторы интерферона обладают характерными для интерферона эффектами (антитуморогенным, противовирусным, иммуномодулирующим), но использование их выгоднее и целесообразнее, т. к. они дешевы, более доступны для применения, не обладают антигенностью, имеется возможность перорального их применения [5].

Среди трех основных способов контроля вирусных инфекций (специфическая профилактика с помощью вакцин, стимуляция неспецифической резистентности с помощью интерферона и его индукторов и химиотерапия) интерферон и его индукторы занимают особое место, отличаясь широтой спектра противовирусной активности. В последние годы установлено, что индукторы интерферона кроме известных механизмов (стимуляция иммунореактивности организма, повышение фагоцитоза и выработка антител) также обладают радиозащитным действием; подавляют рост и метастазирование опухолей. [9].

Накопленная в последние годы информация приблизила нас к пониманию контрольно-регуляторных функций систем интерферона и иммунитета и их роли в поддержании биологического гомеостаза. Несмотря на тесные прямые и обратные связи между этими системами, становятся все более ясными основные отличия в направленности их действия. Если главной функцией иммунной системы является контроль за белковым постоянством многоклеточных популяций организма, то ведущая роль в надзоре за генетическим постоянством организма принадлежит системе интерферона [4]. Соответственно иммунная система имеет специализированные клетки и органы, и для нее характерна специфичность реагирования на чужеродную информацию. Но наиболее перспективной является система интерферона, которая не имеет ни специализированных клеток, ни специализированных органов, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации. Интерфероновый ответ может быть активирован с самого раннего времени и реализован фактически во всех клетках [6].

Интерфероны (Interferons) - это группа низкомолекулярных гликопротеидов, вырабатываемых клетками человека или животных в ответ на вирусную инфекцию или под действием различных индукторов (например, двуцепочечной РНК, инактивированных вирусов и др.), обладающих противовирусным действием.

Интерфероны по своему составу представлены тремя классами;

- 1 альфа-лейкоцитарным, вырабатываемым ядерными клетками крови (гранулоцитами, лимфоцитами, моноцитами, малодифференцированными клетками);
- 2 бета-фибробластным - синтезируемым клетками кожно-мышечной, соединительной и лимфоидной ткани;
3. гамма-иммунным - вырабатываемым Т-лимфоцитами в кооперации с макрофагами, естественными киллерами.

По способу получения интерфероны делятся на:

- природные человеческие;

лейкоцитарные (первого поколения);
рекомбинантные (второго поколения) [2, 10].

Таким образом, интерфероны - гетерогенный класс генетически детерминированных белков, которые продуцируются клетками позвоночных в ответ на вирусную инфекцию или воздействие различных агентов (индукторов) и осуществляют в организме широкие контрольно-регуляторные функции, направленные на сохранение гомеостаза [11].

Интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным, противоопухолевым, антибактериальным и иммуномодулирующим эффектами. Интерфероны проявляют два типа противовирусного эффекта. Первый - прямое воздействие на обработанные клетки и второй - не прямое путем стимуляции иммунной системы [4].

Схематически механизм действия интерферонов можно представить следующим образом: интерфероны связываются в клетке со специфическим рецептором, что ведет к синтезу клеткой около тридцати протеинов, обеспечивая тем самым различные эффекты интерферона. В частности, синтезируются регуляторные пептиды, которые препятствуют проникновению вируса в клетку, синтезу новых вирусов в клетке, стимулируют активность цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов. Антивирусное действие интерферонов происходит не непосредственно при взаимодействии их с вирусом, а опосредованно через клеточные реакции. Ферменты и ингибиторы, синтез которых индуцирован интерфероном, блокируют начало трансляции чужеродной генетической информации, разрушают молекулы информационных РНК. Взаимодействуя с клетками иммунной системы, стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров, экспрессию главного комплекса гистосовместимости. Непосредственно воздействуя на В-клетки, интерферон регулирует процесс антителообразования [7, 8].

Таким образом, интерфероны - важнейшие факторы неспецифической резистентности. В отличие от антител интерфероны подавляют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и делают невосприимчивыми к вирусам окружающие здоровые клетки. Попадая из ворот инфекции в кровь, интерфероны распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов.

Интерфероны вызывают состояние невосприимчивости к широкому спектру вирусных инфекций, которое индуцируется во всех клетках, имеющих рецепторы к нему. Интерферон составляет первую «линию обороны» против вируса, действующую еще до того, как включаются иммунные механизмы организма [7]. Данный белок не обладает специфичностью в отношении вирусов и действует угнетающе на репродукцию различных вирусов.

Способность интерферона проявлять широкий спектр противовирусной активности в организме является основой его практического применения, а также комбинированного использования интерферона и его индукторов в ветеринарной практике.

В настоящее время как у нас в стране, так и за рубежом получил распространение генно-инженерный метод получения рекомбинантного интерферона, который дает возможность получать в чистом виде различные виды интерферонов. Генно-инженерными методами получено большое количество интерферонов, которые широко используются для лечения вирусных, онкологических, острых и хронических инфекционных заболеваний [5, 9].

В последнее время для профилактики и лечения желудочно-кишечных и острых респираторных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии у молодняка и взрослых животных используют препарат «Миксоферон», который представляет собой смесь белков лейкоцитарного интерферона [1]. По внешнему виду это порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде. Препарат обладает способностью стимулировать иммунные процессы и активность иммунокомпетентных клеток, а также повышать неспецифическую резистентность организма животных. Следует отметить, что в изученной нами литературе сведений о применении данного препарата птице не обнаружено, что и послужило основой для изучения возможности применения «Миксоферона» сельскохозяйственной птице.

Материалы и методы. Работа выполнена в условиях вивария и клиники кафедры внутренних незаразных болезней животных академии ветеринарной медицины. Безвредность применения противовирусного препарата «Миксоферон» определяли на взрослых курах-несушках. Исследования проводили в 2 этапа. На первом этапе испытание данного препарата проводили на четырех группах клинически здоровых кур-несушек: первой, второй, третьей подопытных и контрольной (по 5 голов в каждой группе). Препарат вводили внутримышечно пять дней подряд. Причём первой подопытной группе препарат инъецировали в дозе 2,5 мл, что соответствовало 500000 МЕ суммарной противовирусной активности, второй - 1,5 мл (300000 МЕ), а третьей - 0,5 мл (100000 МЕ). Четвёртой группе (контрольной) ежедневно в течение периода испытаний инъецировали стерильный физиологический раствор в дозе 2 мл. Все группы птиц находились в аналогичных условиях кормления и содержания.

На втором этапе исследований изучали возможность применения данного препарата в виде аэрозоля. Для проведения исследований подбирали три группы клинически здоровых кур-несушек: первая и вторая подопытные, контрольная (по 5 голов в каждой группе). Препарат вводили в виде аэрозоля дважды с интервалом в 48 ч из расчёта 300000 и 500000 МЕ/м³ воздуха камеры соответственно первой и второй подопытной группам кур-несушек. Третья группа служила контролем и в период исследований обработке препаратом не подвергалась.

Экспозиция аэрозоля составляла 15 минут. В качестве разбавителя «Миксоферона» использовали охлаждённую кипячёную воду. В качестве стабилизатора частиц аэрозоля использовали 40 % раствор глюкозы из расчёта 10 % стабилизатора от общего объёма распыляемого раствора.

Для оценки влияния препарата на организм птицы всех исследуемых групп на первом и втором этапах исследований проводили оценку клинического статуса, гематологических (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты и лейкограмма), биохимических (общий белок и его фракции, общий холестерол, глюкоза, мочевины, активность ГГТФ, общий билирубин) и иммунологических показателей (содержание иммуноглобулинов и фагоцитарная активность лейкоцитов). Исследование вышеуказанных показателей проводили по общепринятым методикам исследования.

Результаты исследований. На первом этапе испытаний препарата было установлено, что «Миксоферон» не оказывал негативного влияния на организм подопытных животных, что следовало из общего клинического состояния кур-несушек и результатов лабораторного исследования. Так, в период

проведения испытаний и через 72 часа после пятикратного применения препарата куры были подвижны, охотно принимали корм и воду.

Следует отметить, что все исследуемые биохимические и иммунологические показатели кур, подвергшихся обработке препаратом, находились в пределах клинико-физиологических нормативов и достоверно не отличались от таковых у контрольной птицы (таблица 1).

Таблица 1 - Некоторые биохимические и иммунологические показатели крови кур-несушек после внутримышечных инъекций препарата «Миксоферон»

Показатели крови	Группы птиц			
	1 подопытная	2 подопытная	3 подопытная	Контрольная
Общий белок, г/л	52,25±1,710	50,37±2,868	49,33±4,395	46,62± 3,362
Альбумины, г/л	15,13±0,449	11,56±1,785	13,57±1,707	13,94±1,475
α-глобулины, г/л	3,58±1,561	3,68±0,865	3,42±0,607	2,56±0,154
β-глобулины	6,95±1,109	6,51±0,969	6,32±1,262	6,22±1,093
γ-глобулины, г/л	26,59±2,152	28,62±3,457	26,02±2,239	23,22±3,615
Фагоцитарная активность, %	21,33±7,055	28,0±6,066	27,5±6,946	23,5±4,50
Глюкоза, ммоль/л	11,79±0,218	12,33±0,859	12,92±0,511	12,88±0,254
Холестерол, ммоль/л	3,61±0,531	3,26±0,483	3,33±0,150	3,08±0,289
Общий билирубин, мкмоль/л	6,28±1,688	5,70±2,355	6,82±2,557	6,19±2,899
ГТТФ мккат/л	110,61±15,169	122,56±7,395	127,35±16,636	114,20±15,169

Как видно из представленной таблицы, изученные лабораторные показатели крови у птиц из подопытных групп существенно не отличались от таковых у кур контрольной группы. Следует отметить, что у птиц из подопытных групп содержание общего белка и γ-глобулинов было выше, чем в контрольной группе, однако эти различия были недостоверными.

На втором этапе исследований были получены схожие результаты (таблица 2).

Таблица 2 - Некоторые биохимические и иммунологические показатели крови кур-несушек после аэрозольного введения препарата «Миксоферон»

Показатели крови	Группы птиц		
	1 подопытная	2 подопытная	Контрольная
Общий белок, г/л	59,28±2,494	50,44±2,663	49,32±5,409
Альбумины, г/л	11,01±0,974	14,64±2,111	11,58±1,653
α-глобулины, г/л	3,37±1,149	2,758±0,355	3,62±1,339
β-глобулины	5,18±0,669	5,05±0,708	4,14±0,857
γ-глобулины, г/л	37,33±3,532	27,38±1,574	34,56±3,493
Глюкоза, ммоль/л	8,39±0,741	9,61±0,983	7,59±0,455
Холестерол, ммоль/л	3,94±0,388	3,46±0,637	3,79±0,423
Общий билирубин, мкмоль/л	7,96±0,903	10,07±1,464	6,52±1,092
Мочевина, ммоль/л	0,67±0,129	0,45±0,051	0,65±0,131

Как видно из данных таблицы, практически все из изученных биохимических показателей кур подопытной группы достоверно не отличались от таковых у контрольной птицы.

Однако следует отметить, что содержание общего белка в сыворотке крови в первой подопытной группе было наибольшим и составляло 59,28 г/л против 50,44 г/л и 49,32 г/л, соответственно во второй подопытной и контрольной группах. Кроме того, зафиксировано увеличение уровня γ-глобулиновой фракции у птицы из первой подопытной группы в сравнении с контрольной и второй подопытной группами кур-несушек.

Заключение. Таким образом, исходя из результатов исследований следует, что многократные инъекции препарата «Миксоферон» в вышеуказанных дозах не оказывают негативного влияния на изученные клинико-физиологические, гематологические и биохимические показатели кур, позитивно влияют на гуморальные факторы иммунной защиты птицы, о чем свидетельствует более высокий уровень γ-глобулинов. Схожая тенденция отмечена нами и при аэрозольном применении препарата. Таким образом, «Миксоферон» в изученных дозах вполне можно использовать для профилактики и терапии вирусных инфекций у кур.

Литература. 1. Жуленко, В.Н., Горшков, Г.И. Фармакология: учебник для студентов высш. учеб. заведений / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.: Колос, 2008. - С. 284-286. 2. Груздев, К.Н. Интерфероны в ветеринарии / К.Н. Груздев. - М., 1989. - С. 51. 3. Ершов, Ф.И., Новохатский, А.С. Интерферон и его индукторы / Ф.И. Ершов, А.С. Новохатский. - М., Медицина, 1980. - 176 с. 4. Жданов, В.М., Ершов, Ф.И. Вопросы вирусологии / В.М. Жданов, Ф.И. Ершов. - 1983. - Т.28, № 6. - С. 757-761. 5. Медицинские новости. - 2005. - №4. 6. Петров, Р.В. Иммунология и иммуногенетика / Р.В. Петров. - М., 1976. 7. Придыбайло, Н.Д. Иммунодефициты у сельскохозяйственной птицы, их профилактика и лечение: справочник ветеринарного врача птицеводческого предприятия // Н.Д. Придыбайло, под ред. Р.Н. Корозина. - СПб.: Тосненская тип., 1995. - т. 2. - С. 92-99. 8. Райт, А. Основы иммунологии / А. Райт. - М.: Мир, 1991. - 327 с. 9. Садыков, А.С. Индукторы интерферона / А.С. Садыков и др. - «Фан» Узбекской ССР, 1978. - 303 с. 10. Сюрин, В.Н. Ветеринарная вирусология: учебник для студентов высш. учеб. заведений / В.Н. Сюрин, Р.В. Белоусова, Н.В. Фомина. - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Агропромиздат, 1991. - С. 257-273. 11. Чиков, Н.П. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций / Н.П. Чиков, Ф.И. Ершов, М.К. Индулен. - Рига: Зинатне, 1988. - 175 с.