

М.В.Якубовский, доктор ветеринарных наук, профессор,
член-корреспондент ААН Республики Беларусь
Академия аграрных наук Республики Беларусь

УДК 636:612.017.11/.12:619:576.895.1

Иммунитет при гельминтозах животных

Для гельминтозов характерна многофакторность иммунного ответа организма животного. Иммунологическая перестройка его является фактором защиты и одновременно основным патогенетическим фактором.

При гельминтозах в крови животных наблюдается изменение Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов. Инвазирование гельминтами снижает уровень иммунитета, в т.ч. и поствакцинального, поэтому животных необходимо дегельминтизировать перед вакцинацией. Некоторые антгельминтики – фенбендазол, нилверм, ивермектин и другие снижают иммунитет. Перспективным при гельминтозах является применение иммуностимуляторов и вакцинация животных.

В настоящее время накоплено достаточно экспериментальных данных о влиянии гельминтов на уровень иммунитета, в том числе и поствакцинального, о влиянии антгельминтиков на иммунитет. Предложены способы коррекции иммунитета. Для профилактики гельминтозов создан ряд вакцин. Они успешно применяются в ряде стран Европы, Австралии и других.

Можно считать доказанным, что без знания закономерностей формирования иммунитета нельзя успешно осуществлять совершенствование методов диагностики, терапии и профилактики болезней человека и животных.

Анализ результатов исследований показывает, что для гельминтозов характерна многофакторность иммунного ответа хозяина, включающего одновременное воздействие на возбудителя инвазии гуморальных антител, реактинов, аллергических реакций немедленного и замедленного типов (7). Иммунологическая перестройка организма при гельминтозах является фактором защиты и в то же время служит основным патогенетическим фактором (4).

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что при гельминтозах наблюдается изменение Т- и В-систем иммунитета – при аскаридозе (8), трихинелле у белых мышей (6), при трихинелле человека (3). Изменяется также уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM (3). У инвазированных гельминтами изменяется уровень ряда биогенных аминов, витаминов, микроэлементов, аминокислот, нуклеиновых кислот и т.д. (15).

Экспериментальное заражение свиней нематодами приводит к изменению Т- и В-лимфоцитов в крови животных. Повышение уровня Т-лимфоцитов в крови свиней при трихоцефалезе наблюдается с 5-го дня инвазионного процесса, при эзофагостомозе – с 10-го и остается высоким до 71-го дня после заражения животных гельминтами. При аскаридозе и ассоциативных нема-

A many-factor immune reaction of the animal body is characteristic at helminthoses. Its immunological reconstruction is a factor of protection and, at the same time, it is a principal pathogenetical factor.

At helminthoses, changes of T and B lymphocytes, immunoglobulins, circulating immune complexes are observed in blood of animals. Level of immunity, including postvaccinal immunity too, is reduced during helminthic invasion and therefore animals are to be dehelminthitized before vaccination. Use of some anthelmintics, such as fenbendazol, nilverm, ivermectin etc., reduces immunity. Use of immunostimulators and vaccination of animals are perspective to control helminthoses.

тодозах увеличение количества Т-лимфоцитов в крови свиней установлено через 1 день, достигает максимального своего значения ($7,29 \pm 0,94$ тыс/мкл) на 10-й день после заражения. При аскаридозе, эзофагостомозе и ассоциативных нематодозах увеличение В-лимфоцитов наблюдается через 1 день после заражения свиней и достигает максимального значения ($8,27 \pm 0,10$ тыс/мкл) на 58-й день инвазионного процесса (14, 15).

При заражении телят нематодами желудочно-кишечного тракта уровень Т-лимфоцитов в крови увеличивался с первого дня после заражения, уровень В-лимфоцитов повышался на 3-й день инвазионного процесса. Причем уровень этих клеток превышал количество Т- и В-лимфоцитов через 5 дней по сравнению с контролем в 2 раза (1). В то же время известно, что при желудочно-кишечных стронгилятозах овец уровень Т- и В-лимфоцитов снижается, особенно при перманентном заражении (2).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что антитела к гельминтам можно отнести к 4 классам иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM и IgE. При различных инвазиях и при различных стадиях развития гельминтов соотношения антител могут изменяться. В ранний период заболевания в сыворотке крови преобладают обычно IgM, которые постепенно вытесняются IgG (7). Основным источником антител в иммунном организме служат сывороточные иммуноглобулины. Антитела, направленные к одному и тому же антигену, могут обладать свойствами иммуноглобулинов различных классов, распределяясь в них крайне неравномерно в зависимости от природы антигена, способа его введения, времени с момента начала иммунизации.

Инвазирование свиней кишечными нематодами приводит к увеличению в их крови иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA. При инвазировании аскаридами максимальный уровень IgM, IgG и IgA наблюдался на 21-й день

инвазионного процесса. При заражении свиней трихоцефалами или эзофагостомами уровень IgM был ниже, чем при аскаридозе, а уровень IgA увеличивался на 11-й день инвазирования животных. При смешанном инвазировании свиней аскаридами и эзофагостомами наблюдается более значительное, по сравнению с моноинвазией, увеличение в крови IgG. Увеличивается также уровень IgM и IgA (14,15). При инвазировании телят нематодами желудочно-кишечного тракта – гемонхами, коопериями, трихостронгилами и стронгилоидами в крови животных через 3 дня после заражения увеличивалось количество IgG и через 7 дней – IgA. В этот же период наблюдалось увеличение циркулирующих иммунных комплексов и снижение титров гетерофильных агглютининов (1).

У ягнят, инвазированных нематодами желудочно-кишечного тракта, как однократно, так и перманентно, динамика IgM изменялась незначительно в основном в первые 15 дней, а колебания IgG наблюдались к 30–60-му дню после заражения. Наблюдения большинства исследователей показали, что незначительное повышение IgA свидетельствует о слабой стимуляции гельминтами плазматических клеток (3).

Наряду с изложенным известно, что гельминты обладают и иммуносупрессивным действием на организм. В основе этого явления лежит способность гельминтов подавлять защитные реакции хозяина к другим инфицирующим его агентам. Одним из механизмов этой гетерологичной иммуносупрессии может быть феномен конкуренции антигенов, при котором Т-лимфоциты, активированные антигенами гельминтов, подавляют способность В-лимфоцитов вырабатывать антитела к антигенам второго инфицирующего агента. При появлении в организме хозяина под влиянием антигенов гельминтов большого количества Т-лимфоцитов-супрессоров, подавляющих метаболизм других субпопуляций Т-лимфоцитов, может развиваться иммунологическая толерантность, которая является вторым механизмом иммуносупрессии. Важным механизмом иммуносупрессии, как теперь установлено, является подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов особыми цитотоксическими веществами, продуцируемыми гельминтами (3, 4).

Проведенными исследованиями установлено, что инвазирование свиней кишечными нематодами снижает уровень поствакцинального иммунитета против болезни Ауески. Наиболее низкого уровня титры антител к вирусу болезни Ауески – $0,2 \log_2$ достигали к концу опыта у свиней, вакцинированных через 7 дней после заражения их кишечными нематодами, в то время как у вакцинированных животных, которые были свободны от кишечных нематод, уровень антител составлял $1,66 \log_2$. Кроме этого, у вакцинированных свиней через неделю после инвазирования их кишечными нематодами была сильнее выражена реакция на введение вакцины против болезни Ауески по сравнению с животными, которых вакцинировали одновременно или за 7 дней до заражения их гельминтами (15).

Установлено также, что ассоциация стронгилят желудочно-кишечного тракта, стронгилоид и эймерий угнетают клиническое проявление парагриппа-3. При этом угнетается выработка специфических антител к вирусу парагриппа-3, снижается их уровень, что отрицательно сказывается на иммуногенезе при вакцинации телят при указанном заболевании. Степень угнетающего воздействия паразитов желудочно-кишечного тракта на напряженность иммунитета против парагриппа-3 зависит от стадии их развития во время проведения вакцинации телят. Наиболее выраженное отрицательное действие на образование и напряженность иммунитета оказывают паразиты в ларвальной стадии развития (9).

Проведенными исследованиями установлено, что для создания напряженного и длительного поствакцинального иммунитета за две недели до вакцинации необходимо проводить дегельментизацию животных. При этом следует применять препараты, не снижающие иммунный статус (9,15,18).

В настоящее время существует ряд способов профилактики гельминтозов животных – технологические приемы, вакцинация, применение антгельминтиков, иммуностимуляторов. Одним из основных методов борьбы с гельминтами, как известно, является применение антгельминтиков, что не всегда дает ожидаемый результат, так как некоторые из них имеют свойства иммунодепрессантов. Иммунодепрессивное действие химиотерапевтических средств зависит от химической структуры препаратов, их дозы, путей введения, продолжительности применения, сроков антителообразования, индивидуальной иммунологической реактивности. Известно, что иммунитет подавляется на фоне лекарственной терапии, в том числе и при применении некоторых антибиотиков.

Среди антгельминтиков наиболее основательно изучен механизм действия на иммунную систему левамизола. Многочисленные исследования показали, что он обладает иммуностимулирующим действием, при этом улучшается течение болезни. Препарат стимулирует ареактивные Т-лимфоциты. В основе иммуностимулирующего действия лежит способность левамизола усиливать выработку лимфоидными клетками различного рода медиаторов. Большинство исследователей склонны считать, что иммуностимулирующее действие зависит от дозы левамизола. Причем наиболее выраженная стимуляция антителообразующих клеток наблюдалась при однократном применении препарата в низких дозах. Так как левамизол с определенной долей избирательности стимулирует Т-супрессоры, считают, что его применение перспективно при аутоиммунных заболеваниях, так как аутоиммунная агрессия связана со снижением функции Т-супрессоров. В-лимфоциты в меньшей степени подвергаются действию левамизола, чем Т-лимфоциты (3).

Применение нилверма овцам и белым мышам не привело к повышению иммунитета, поэтому они подвергались повторному инвазированию гельминтами (2). Применение телятам фенбендазола в дозе 10 мг/кг жи-

вой массы, альбендазола в дозе 7,5 мг/кг и ивермектина в дозе 0,2 мг/кг живой массы приводило к нарушению иммунного статуса в течение 10–15 дней после введения их животным (1, 16). В то же время не выявлено отрицательного влияния ринтала на иммунитет при однократном его применении (16).

Обобщая приведенные данные по влиянию антгельминтиков на иммунитет, следует сказать, что среди них имеются препараты, обладающие иммуностимулирующим и иммуносупрессивным действием. Так, многие антгельминтики (фенбендазол, нилверм, ивермектин и др.) снижают иммунный статус, применение их должно быть избирательным с учетом состояния иммунитета. После применения таких антгельминтиков или параллельно с их применением в организм целесообразно вводить иммуностимуляторы.

Полученные в последнее время данные ряда исследователей об особенностях взаимоотношений в системе паразит-хозяин показывают, что альтернативой применению химиофармацевтических средств для профилактики гельминтозов могут быть препараты, повышающие уровень иммунитета, что позволяет снизить патогенное воздействие паразита на организм хозяина. Поэтому не случайно средства, повышающие неспецифическую резистентность, считавшиеся ранее вспомогательными, в настоящее время рассматриваются как существенно важные в системе терапии и профилактики гельминтозов.

Следует отметить ряд аспектов при применении иммуностимуляторов при гельминтозах. Во-первых, они способствуют профилактике заражения или элиминации гельминтов из организма. Во-вторых, применение иммуностимуляторов совместно с антгельминтиками повышает эффективность дегельминтизаций, а в ряде случаев снимает или снижает их иммуносупрессивное действие. И, наконец, иммуностимуляторы можно использовать с целью повышения уровня поствакцинального иммунитета у инвазированных гельминтами организмов.

Имеющиеся данные свидетельствуют о высокой эффективности метилурацила при гельминтозах овец (3). Введение метилурацила и мебикара после дегельминтизации профилирует стронгилятозы желудочно-кишечного тракта на 90–95%, повышает иммунный статус и резистентность организма овец (2). В качестве иммуностимулятора испытана фумаровая кислота. Применение ее телятам в течение 5 дней до и 5 дней после заражения их нематодами желудочно-кишечного тракта в дозе 100 мг/кг живой массы усиливало иммунитет и снижало инвазированность стронгилятами на 20,4%, стронгилоидами – на 39,17%. Применение фумаровой кислоты вместе с фенбендазолом, альбендазолом или ивермектином повышало эффективность дегельминтизации (1). У свиней фумаровая кислота снижала уровень инвазированности аскаридами на 11,2% (7).

Применение тималина овцам, инвазированным гельминтами, приводило к увеличению Т- и В-лимфоцитов, эффективность при легочных нематодозах составляла 46%, при желудочно-кишечных – 58%. Применение овцам ринтала в сочетании с тималином повышало эф-

фективность дегельминтизации на 10% (19). Эффективными при гельминтозах животных в качестве иммуностимуляторов оказались также аминакол, градекс и другие препараты.

В последние годы исследователи стали уделять больше внимания проблеме вакцинации при гельминтозах. Сейчас уже известно, что более напряженный иммунитет у животных развивается при заражении гельминтами с внутритканевой локализацией или проходящими облигатный миграционный цикл по сравнению с теми, которые находятся в просвете пищеварительного тракта, не мигрируют и не совершают стадии развития в тканях. Наиболее эффективной иммунизация получается при использовании для вакцинации живых яиц или личинок гельминтов, наименее эффективной – при использовании мертвых субстанций гельминтов. Многие годы проводились исследования по вакцинации животных яйцами и личинками гельминтов, ослабленных воздействием рентгеновских лучей. В Англии, Австралии, Польше и других странах таким способом вакцинируют жвачных против диктиокаулеза. Аналогичным образом приготовлена вакцина из эзофагостом и начаты исследования по вакцинации ею ягнят (10), применялась вакцина овцам из облученных личинок остертагий (11), гемонхов (12), буностом (13).

Мировой опыт приготовления вакцин для профилактики гельминтозов пополнился созданием вакцины против стронгилоидоза (20, 21). Для приготовления вакцины получали культуру личинок *Strongyloides papillosus*, проводили дезинтеграцию их, неразрушенные личинки стронгилоид и крупные частицы отделяли центрифугированием, а надосадочную жидкость консервировали мертиолатом натрия. В полученных антигенах определяли содержание белка, изучали антигенный состав в РИД и ПИЭФ. Изучали активность и безвредность антигенов. Значительная работа была проведена при подборе адъювантов с целью приготовления вакцины, при этом остановились пока на использовании адъюванта Фрейнда или гидроокиси алюминия. Полученную вакцину проверяли на иммуногенность, безвредность, стерильность. В лабораторных условиях и в условиях производства установлено, что протективная эффективность вакцины на основе неполного адъюванта Фрейнда составляла 79,13%, а на основе гидроокиси алюминия – 75,66%.

В последние годы многие исследователи использовали свободноживущих нематод с целью гетерологической иммунизации животных, но при этом эффективность вакцины была ниже, чем при использовании гомологичных антигенов. Ряд работ посвящен созданию конъюгированных вакцин, включающих синтез единой молекулы, содержащей антигенную специфичность и носитель, обеспечивающий молекуле "обход" генного контроля иммунного ответа. В качестве носителей предложены полиэлектrolиты, которые в комплексе с антигеном образуют синтетическую молекулу биополимера, имитирующую структуру, свойственную сильным природным антигенам. Механизм действия полиэлектrolитов обусловлен уси-

лением миграции иммунокомпетентных клеток и взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами при развитии иммунного ответа. Их иммуностимулирующая активность обусловлена способностью повышать электропроводность и проницаемость мембран лимфоцитов для ионов калия и кальция. Конъюгированные препараты, полученные на основе полиэлектролитов и антигена, обладают протективными свойствами, что выражается в меньшей приживаемости гельминтов, уменьшении их размеров, увеличении сроков развития. Создание и испытание конъюгированных вакцин показали перспективность разрабатываемого направления (3).

Выводы

1. Инвазирование животных гельминтами вызывает изменение в крови уровня Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, снижает уровень иммунитета, в том числе и поствакцинального.

2. Ряд антгельминтиков (фенбендазол, нилверм, ивермектин и др.) обладает иммуносупрессивным действием, поэтому применение их должно быть избирательным.

3. Эффективным при гельминтозах является применение иммуностимуляторов для повышения уровня иммунитета животных и увеличения эффективности дегельминтизации.

4. При гельминтозах эффективным является применение вакцин – как одного из перспективных средств борьбы с этими заболеваниями.

Литература

- Безбородкин А.Н. Особенности отношений в системе паразит-хозяин и профилактика желудочно-кишечных нематодозов молодняка крупного рогатого скота. Автореферат... канд.дисс. – Мн., 1990. – 22 с.
- Гаджиева И.А. Иммунное состояние животных при гельминтозах и возможность его моделирования (на примере ниппостронгиленоза мышей и желудочно-кишечных стронгилятозов овец). Автореферат... канд.дисс. – М., 1986. – 19 с.
- Даугалиева Э.Х., Филиппов В.В. Иммунный статус и пути его коррекции при гельминтозах сельскохозяйственных животных// М.: Агропромиздат, 1991. – 188 с.
- Ершов В.С. Проблемы иммунитета и аллергии при гельминтозах// Пробл.вет.иммунологии. М.: Агропромиздат, 1985. – С.17–22.
- Збарский А.И. Тумольская Н.И. Оценка состояния Т- и В-систем иммунитета у больных эхинококкозами с помощью клеточных и гуморальных тестов// Мед.паразитол. и паразитарн.болезни. – 1983. – № 2. – С.15–21.
- Karmanska K., Michalska Z., B-and T-lymphocytes in the course of experimental trichinellosis in mice// Acta parasitol pol. – 1978. – Vol. 25, № 11–20. – S.191–198.
- Лейкина Е.С. Роль аллергических реакций немедленного и замедленного типов в механизмах иммунитета при гельминтозах// Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. – 1975. – № 4. – С.477–484.
- Полетаева О.Г. Феномен розеткообразования В-лимфоцитами селезенки мышей, инвазированных личинками *Ascaris suum*// Мед.паразитол. и паразитарн. болезни. – 1978. – № 4. – С.34–38.
- Свиридова А.П. Влияние паразитов желудочно-кишечного тракта на формирование иммунитета при парагриппе-3 у молодняка крупного рогатого скота: Автореферат... канд.дисс. – Мн., 1990. – 21 с.
- Sharma R.L., Dhar D.M. Oesophagostomum columbianum: Canemairradiated third-stage larvae for immunization in lambs// I.Helminthol. – 1983. – V.57. – S.325–330.
- Smith W.D., Jackson E., Jackson F., Attempts to immunise Sheep against Ostertagia circumcincta with irradiated Larvae// Res. in veter. Sc. – 1982. – V.32. – № 1. – P.101–105.
- Soekardji Arifin M. Murnihari i Stug i tentang radiowaksin cacing Haemonchus contortus dalam tubuh anak domba// "Majalah Batan", – 1983, – V.16. – № 4. S.76–84.
- Srivastava V.K., Singh K.S., Subramanian G. Vaccination of Lambs with irradiated larvae of Bunostomum trigonocephalum// Indian J.anim. Sc. – 1987. – Vol.57. – № 2. – P.79–82.
- Якубовский М.В. Патогенез и профилактика нематодозов свиней// Вестник сельскохозяйственной науки. – М., 1985. – № 4. – С.135–142.
- Якубовский М.В. Кишечные нематодозы свиней (эпизоотология, патогенез, меры борьбы и профилактика): Автореферат... докт.дисс. – М., 1987. – 37 с.
- Якубоўскі М.В., Мяцова Т.Я., Безбародкін А.М., Дубіцкая А.Ф. Уплыў антгельмінтыкаў на імунны статус свабодных ад нематод жывёлін// Весці Акадэміі навук БССР. Сер. сельскагаспадарчых навук. – Мн., 1990. – № 1. – С.98–103.
- Якубоўскі М.В., Мяцова Т.Я., Вярэніч С.І., Безбародкін А.М., Шунько Л.А. Эфектыўнасць імунастымулятараў пры гельмінтозах жывёлін// Весці Акадэміі навук БССР. Сер. сельскагаспадарчых навук. – Мн., 1990. – № 2. – С.112–117.
- Якубоўскі М.В., Вярэніч С.І., Ананчыкаў М.А., Свірыдава А.П. Уплыў паразітаў страўніка-кішэчнага тракту жывёлін на паствакцынальны імунітэт супраць некаторых бактэрыяльных і вірусных інфекцый// Весці Акадэміі навук БССР. Сер. сельскагаспадарчых навук. – Мн., 1990. – № 4. – С.101–108.
- Якубоўскі М.В., Шунько Л.А. Выкарыстанне імунастымулятараў пры нематодозах авечак// Весці Акадэміі навук БССР. Сер. сельскагаспадарчых навук. – Мн., 1991. – № 2. – С.114–116.
- Якубоўскі М.В., Мяцова Т.Я., Вярэніч С.І., Лавар С.І., Мілюткін У.В., Лысенка А.П., Дзєреза А.Ф. Атрыманне антыгену з лічынак странгілоідаў// Весці Акадэміі аграрных навук Беларусі. – 1994. – № 1. – С.110–114.
- Якубоўскі М.В., Мяцова Т.Я., Вярэніч С.І., Лавар С.І., Мілюткін У.В. Эфектыўнасць вакцыны пры странгілоідозе жывёл// Весці Акадэміі аграрных навук Беларусі. – 1994. – № 2. – С.57–60.