К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИММУНОАКТИВНЫХ СРЕДСТВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Мамыкова О.И.
ФГБНУ «Всероссийский НИИ фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К.И. Скрябина

Неэффективность терапии паразитарных болезней, высокая вероятность рецидивов связаны с наличием отрицательных побочных эффектов антигельминтных препаратов, особенностями иммунного ответа при паразитарных болезнях, обусловленных поляризацией иммунного ответа в сторону реакций гуморального типа и нарушением иммуномодулирующей функции Т-лимфоцитов. В связи с этим очевидна актуальность разработки новых способов терапии гельминтозов, основанных на комбинированном применении средств этиотропной терапии с иммуноактивными препаратами в качестве дополнительных факторов, повышающих эффективность лечения. При разработке комбинированной терапии гельминтозов выявлено, что ошибка в выборе иммуномодулятора приводит к неудачному терапевтическому вмешательству – снижению выраженности основного фармакологического эффекта средств этиотропной терапии, повышению интенсивности инвазии [2].

В связи с этим разработка способов комбинированной терапии предполагает апробацию рациональных сочетаний лекарственных средств в иммунологических и терапевтических экспериментах, а также совершенствование выбора средств комбинированной терапии на основе их иммунобиологической активности, в том числе и протективных свойствах, как критерия не только стимуляции неспецифической резистентности к гельминтам, но и критерия выбора иммуномодулятора для использования при инвазионной патологии.

С целью поиска новых средств, повышающих иммунологический потенциал организма, проведено изучение иммунобиологической активности иммуномодулятора ронколейкина (рекомбинантный интерлейкин 2 – IL 2) и циклоферона (низкомолекулярный индуктор интерферона). Экзогенный IL 2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая пролиферацию и последующий синтез IL 2, увеличивает выработку α, β и γ-IFN. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров, усиливает активность α-IFN.

Теоретическими предпосылками для выбора интерлейкина 2 и циклоферона послужили полученные ранее данные о значении Th1 клона хелперной популяции иммунокомпетентных клеток в индукции усиления сопротивляемости организма к инвазии и основных эффектов этиотропных препаратов, и положение о том, что развитие устойчивости к гельминтам определяется динамикой соотношения макрофагов и Т-лимфоцитов, популяций хелперных и супрессорных клеток [4, 2, 3].

Для оценки иммунобиологического действия ронколейкина определили уровень клеточного и гуморального иммунного ответа при подкожном введении различных доз препарата экспериментальным животным. Иммунобиологические эффекты ронколейкина (rIL 2) в отношении клеточного иммунитета имеют прямую дозовую зависимость. В условиях вторичного иммуносупрессивного состояния медикаментозного происхождения экзогенный интерлейкин 2 полностью отменял супрессию эффекторных клеток замедленной гиперчувствительности. Выявлена толерантность иммунокомпетентных клеток, функционирование которых реализует Т-клеточно-опосредованный гуморальный иммунный ответ, к действию интерлейкина 2. Экспериментально установлено, что механизм иммунобиологического действия интерлейкина 2 носит избирательный характер и определяется преимущественным стимулирующим действием на клеточный иммунитет и макрофаги. Избирательный механизм действия определяет выбор иммуноактивного препарата для комбинированной терапии, поскольку при паразитарных болезнях отмечается дисбаланс клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Иными словами, обдуманный выбор должен определяться точкой воздействия биологически активного препарата на компоненты иммунной системы, нуждающиеся в фармакологической коррекции.

Сопоставление механизма действия стимуляторов иммунитета и протективных свойств препаратов позволило установить связь избирательного действия с развитием устойчивости к гельминтам [1]. Избирательный механизм действия ронколейкина индуцировал усиление неспецифической устойчивости к гельминтам, ассоциированную с продукцией IL 2 и γ-IFN. Оценка протективных свойств ронколейкина на модели экспериментального трихинеллеза мышей выявила способность препарата моделировать состояние иммунитета у животных, зараженных *Trichinella spiralis.* Выраженность протективного эффекта ронколейкина определялась сроками назначения иммуномодулятора. Применение ронколейкина на кишечной стадии развития *T. spiralis* обеспечивало наилучшие условия для усиления сопротивляемости организма животных к инвазии, уменьшая число инкапсулированных личинок *T. spiralis* в 1 г мышечной ткани на 51,3-53,3%. Ронколейкин, введенный на стадии мышечных личинок трихинелл, вызывал менее значительное торможение инвазии на 39,8%. Можно заключить, что инкапсулированные личинки *T. spiralis* менее чувствительны к действию препарата.

Низкомолекулярный индуктор интерферона циклоферон обладает избирательным механизмом действия. Однако его иммунобиологические эффекты имеют особенности. В эксперименте показана возможность модуляции клеточного иммунного ответа при курсовом назначении циклоферона животным с вторичной супрессией замедленной гиперчувствительности медикаментозного происхождения. Эффект усиления клеточного иммунитета имеет обратную дозовую зависимость. Наиболее активная доза препарата устраняла действие депрессанта замедленной гиперчувствительности и вызывала усиление клеточной реакции на 68,8%.

Циклоферон при курсовом назначении модулирует функциональную активность ингибированных эффекторных клеток гиперчувствительности замедленного типа. Подобное действие препарат проявляет только в условиях супрессивного состояния иммунной системы. Экспериментально установлена толерантность клеточного иммунитета к действию циклоферона, введенного в тех же дозах животным с функционирующей иммунной системой. Наиболее активная доза с оптимальной модулирующей активностью в отношении клеточного иммунитета вызывала усиление клеточной реакции формирования гиперчувствительности замедленного типа на 12,08%. Иммунокомпетентные клетки, функционирование которых реализует реакции гуморального типа, также толерантны к действию циклоферона. Курсовое назначение циклоферона интактным животным не вызывало изменения интенсивности антителообразования против иммунизирующего агента. При состояниях, связанных с поражением гуморального иммунитета медикаментозного происхождения, курсовое назначение циклоферона в дозе наиболее активной в отношении клеточного иммунитета не отменяло фармакологического действия депрессанта иммунных реакций гуморального типа. Толерантность гуморального иммунитета к действию циклоферона не связана со степенью поражения иммунной системой. Циклоферон в испытанных дозах является иммуномодулятором с избирательным механизмом иммунобиологического действия, препарат обладает фармакологической активностью в условиях депрессии клона иммунокомпетентных клеток, реализующих иммунные реакции клеточного типа.

Ронколейкин и циклоферон, обладая избирательным механизмом действия, представляют практический интерес с точки зрения их использования в качестве дополнительных факторов терапии, повышающих сопротивляемость организма и эффективность лечения. Иммуномодуляторы с точкой воздействия преимущественно на факторы клеточного иммунитета в условиях поляризации иммунного ответа при гельминтозах обусловят более эффективное действие комбинации препаратов в сравнении с действием отдельных химиотерапевтических агентов.

Литература: 1.Мамыкова О.И. // Труды Всерос. ин-та гельминтол. – М., 1997. – Т. 33. – С. 110-120. 2.Мамыкова О.И.//Труды Всерос. ин-та гельминтол. – М., 2000. – Т. 36. – С. 102-114. 3.Мамыкова О.И.//Доклады РАСХН. – 2008. – № 3. – С. 52-55. 4.Bresson-Handi., Liance M., Meyer J.P. et al. //Clin. and Exp. Immunol. – 1990. – 82, N 2. – P. 378-383. 5.Reiner S.L., Locksley R.M. //Annu. Rev. Immunol. – 1995. – V. 13. – P. 151-177.

To the question of selection of additional immunoactive agents for combined therapy of helminthoses. Mamikova O.I. All-Russian K.I. Skryabin Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants.

Summary. Roncoleukin and cyclopheron have the practical interest as they can be applied as additional therapeutic factors which increase the body's resistance

and the effectiveness of anthelmintic therapy. Immunomodulators mainly effecting on cellular immunity factors can provide the more effective action of the agents used in combination compared with the effects of individual chemotherapeutic agents.