

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ**

**О.И. МАМЫКОВА**

**кандидат ветеринарных наук**

*Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии  
им. К.И. Скрябина, 177218, Москва, Б. Черемушкинская, 28,  
тел. (499)124-56-55, e-mail: vigis@ncport.ru*

(одобренны секцией «Инвазионные болезни животных» отделения ветеринарной медицины Россельхозакадемии 22 марта 2012 г., протокол № 1)

Изучение иммунологических аспектов терапии гельминтозов выявило отрицательное действие большинства антигельминтных препаратов на состояние иммунитета. В связи с этим приобрела актуальность разработка нового способа лечения, основанного на использовании иммуномодуляторов в качестве дополнительных факторов действия специфических химиотерапевтических агентов, повышающих эффективность лечения и предупреждающих развитие нежелательных побочных эффектов антигельминтика со стороны иммунной системы.

Проблема комбинированного лечения весьма сложна, поскольку при совместном и последовательном применении лекарственных средств может возникнуть их несовместимость, что приводит к ослаблению или отмене фармакологических эффектов основного лекарственного препарата или нежелательной направленности иммунобиологического действия комбинации препаратов, которая также определяет результат терапевтического вмешательства. В связи с этим разработка способов комбинированной терапии предполагает апробацию рациональных сочетаний лекарственных средств в иммунологических и терапевтических экспериментах.

Настоящие методические положения составлены на основании предыдущего опыта и имеют целью оптимизацию подходов к комплексной терапии гельминтозов, включающей использование иммуномодуляторов в сочетании со средствами этиотропной терапии.

Иммуномодулирующими средствами, рекомендованными к использованию в комбинированной терапии гельминтозов животных, являются Т-активин, риботан, ронколейкин, полиоксидоний. Препараты обладают селективным механизмом иммунобиологического действия при изолированном применении.

**Т-активин** – комплекс иммунокорректирующих пептидов, полученных биохимическими методами из тимуса различных животных. Механизм иммунобиологического действия Т-активина основан на непосредственном действии на реакции клеточного иммунитета при первичных и вторичных расстройствах иммунной системы и иммунодефицитных состояниях медикаментозного происхождения. Основная роль тимусных пептидов сводится к стимуляции функции зрелых клеток, восстановлению исходно сниженного уровня предшественников Т-клеток, обладающих высокой супрессорной активностью, нормализации функции Т-лимфоцитов как с фенотипом CD 8<sup>+</sup>, так и с фенотипом CD 4<sup>+</sup>, стимуляции продукции медиаторов клеточного иммунитета – IFN- $\gamma$  и интерлейкинов. Т-активин оказывает влияние на монооксигеназную систему печени.

При использовании в условиях инвазионной патологии Т-активин проявляет протективные свойства, способствуя повышению резистентности животных и частичной элиминации гельминтов из организма хозяина. Подкожные инъекции Т-активина в суточной дозе 5 мкг/кг в виде 0,01%-ного раство-

ра трехдневным курсом при экспериментальной и спонтанной инвазии снижают интенсивность инвазии на 51,8–60,8 %.

Комплексная терапия нематодозов сельскохозяйственных животных основана на последовательном использовании Т-активина 0,01% в дозе 5 мкг/кг подкожными инъекциями в течение трех суток в сочетании с фенбендазолом в терапевтической дозе 5 мг/кг. Последнюю инъекцию Т-активина осуществляют одновременно с пероральным введением антигельминтного препарата.

Курсовое назначение Т-активина перед введением терапевтической дозы антигельминтного препарата устраняет нежелательные побочные эффекты препарата на иммунную систему, усиливает клиренс циркулирующих иммунных комплексов, повышает антигельминтную активность на 8 % и увеличивает интервал реинвазирования животных в ранние сроки после дегельминтизации.

Нарушение последовательности введения лекарственных препаратов, входящих в данную комбинацию, вызывает ослабление терапевтической активности основного лекарственного вещества.

**Риботан** – комплексный иммуномодулятор природного происхождения, состоящий из смеси низкомолекулярных (0,5–1,0 кД) полипептидов и низкомолекулярных фрагментов РНК. Механизм действия риботана обусловлен стимуляцией синтеза антител против специфических антигенов, функциональной активности макрофагов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также усилением синтеза интерферона и лимфокинов. Иммунобиологические эффекты риботана определяются дозой препарата. Риботан обладает биорегуляторной активностью, оказывая влияние на функциональное состояние монооксигеназной системы печени. Характер этого влияния определяется также дозой и кратностью введения препарата.

При использовании в условиях инвазионной патологии риботан повышает сопротивляемость организма животных к инвазии. Подкожные инъекции риботана в суточной дозе 0,05 мл/кг в течение двух суток обеспечивают снижение интенсивности инвазии на 54–62 %. Протективный эффект риботана в дозе 0,05 мл/кг при двукратном назначении с интервалом 48 ч достигает 36 %.

Комбинированная терапия стронгилятозов пищеварительного тракта овец включает курсовое применение риботана в дозе 0,05 мл/кг подкожными инъекциями перед назначением химиотерапевтических препаратов. Заключительная инъекция риботана осуществляется одновременно с пероральным введением антигельминтика.

Включение риботана в комплексную терапию стронгилятозов пищеварительного тракта овец усиливает антигельминтное действие фенбендазола в дозе 5 мг/кг, повышает эффективность терапии на 5 %, индуцирует устойчивость организма животных к повторному заражению в ранние сроки после дегельминтизации. Применение комбинации препаратов обеспечивает ремиссию циркулирующих иммунных комплексов из кровотока и восстановление лейкоцитарного профиля.

Увеличение дозы иммуномодулятора не допускается. Высокие дозы риботана могут вызвать сенсibilизацию организма и снижение эффективности лечения.

**Ронколейкин** – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека (рИЛ-2), выделенного из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Препарат применяют в качестве иммуномодулятора. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2 направлены на рост, дифференцировку и активизацию Т- и В-лимфоцитов, синтез различных изоформ иммуноглобулинов плазматическими клетками, выработку интерферонов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Иммунобиологические эффекты ронколейкина дозозависимы.

Применение ронколейкина инъекционного (50 000 МЕ) на кишечной стадии экспериментального трихинеллеза в дозе 10 000 МЕ/кг двукратными подкожными инъекциями два дня подряд повышает сопротивляемость орга-

низма к инвазии, уменьшая число инкапсулированных личинок трихинелл в мышечной ткани на 51,4 %.

Комбинированная терапия основана на предварительном использовании ронколейкина подкожными двукратными инъекциями в дозе 10 000 МЕ/кг в течение двух суток. Последнюю инъекцию иммуномодулятора необходимо проводить одновременно с пероральным введением антигельминтного препарата в терапевтической дозе. В качестве средств этиотропной терапии предпочтительно использовать антигельминтики бензимидазольного ряда – альбендазол в малых дозах – 2,5; 5 и 10 мг/кг, мебендазол в дозах 5, 10, 15 и 20 мг/кг. При совместном использовании ронколейкина с антигельминтным препаратом может повышаться активность антигельминтика.

Назначение ронколейкина в дозе 10 000 МЕ/кг перед введением необходимой дозы антигельминтного препарата предупреждает развитие отрицательных побочных эффектов антигельминтика со стороны клеточного иммунитета и способствует усилению пролиферации Th 1 клон хелперных клеток, синтезирующих IFN  $\gamma$  и IL 2 – антагониста IL 4, ответственного за развитие иммунных реакций гуморального типа (Th 2).

Использование ронколейкина совместно с альбендазолом в высоких терапевтических дозах может отменить антигельминтный эффект альбендазола.

**Полиоксидоний** – синтетический гетероцепный полимер, не обладает токсическим действием. Механизм иммуностимулирующего действия определяется преимущественным влиянием на активность макрофагов и в меньшей степени на функции клеток лимфоцитарного ряда.

Для комплексного лечения нематодозов животных полиоксидоний применяют в дозе 20 мг/кг внутримышечно с интервалом 6 сут. Заключительную инъекцию иммуномодулятора проводят одновременно с введением антигельминтного препарата в терапевтической дозе.

Предварительные инъекции полиоксидония предупреждают отрицательное воздействие антигельминтного препарата на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, приводят к активизации макрофагов и ремиссии персистирующих иммунных комплексов, стабилизируя состояние иммунной системы.

Использование иммуномодулирующих препаратов в комбинированной терапии гельминтозов основано на предварительном курсовом их введении перед дегельминтизацией. Это обстоятельство продиктовано возможной способностью средств, стимулирующих защитные силы организма, влиять на активность монооксигеназной системы печени, и, следовательно, на фармакокинетику основного лекарственного препарата при совместном назначении. В качестве средств этиотропной терапии предпочтительно использовать малотоксичные антигельминтные препараты с высоким терапевтическим индексом, поскольку иммуномодуляция может повлечь за собой снижение скорости метаболизма и, как следствие, усиление токсичности основного лекарственного вещества. Курсовое назначение иммуномодуляторов обусловлено необходимостью поддержания определенной концентрации препарата в средах и тканях организма для реализации иммунобиологических эффектов.

