

Методические положения

DOI:

Поступила в редакцию 12.05.2014

Принята в печать 14.01.2015

Методические положения по применению иммуномодулирующих средств в комбинированной терапии гельминтозов

О. И. Мамыкова

Всероссийский научно-исследовательский институт прикладной и фундаментальной паразитологии им. К. И. Скрябина

117218, Москва, Б. Черемушкинская, д. 28, e-mail: mamikova@vniigis.ru

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

Реферат

Разработаны методические положения по применению иммуномодулирующих средств в комбинированной терапии гельминтозов. 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 воздействует непосредственно на реакции клеточного иммунитета при первичных и вторичных расстройствах иммунной системы и иммунодефицитных состояниях медикаментозного происхождения. Риботан стимулирует синтез антител против специфических антигенов, а также интерферона и лимфокинов. Риботан обладает биорегуляторной активностью, оказывая влияние на функциональное состояние монооксигеназной системы печени. Биологическое действие ронколейкина направлено на рост, дифференцировку и активизацию Т- и В-лимфоцитов, синтез различных изоформ иммуноглобулинов плазматическими клетками, выработку интерферонов α , β , γ . Предварительные инъекции полиоксидония предупреждают отрицательное воздействие антигельминтика на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов и стабилизируют состояние иммунной системы.

Ключевые слова: иммунитет, гельминтозы, иммуномодуляторы, терапия.

Введение

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.

***Рекомендуемые иммуномодулирующие средства для использования
в комбинированной терапии гельминтозов***

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 тимусов различных животных. Механизм иммунобиологического действия Т-активина основан на непосредственном воздействии 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⁺, так и с фенотипом CD 4⁺, стимуляции продукции медиаторов клеточного иммунитета – IFN- γ 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 раствора 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 дозе 5 мг/кг. Последнюю инъекцию Т-активина проводят одновременно с пероральным введением антигельминтного препарата.

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

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. Иммунобиологическое действие риботана определяется дозой препарата. Риботан обладает биорегуляторной активностью, оказывая влияние на функциональное состояние монооксигеназной системы печени. Характер этого влияния определяется также дозой и кратностью введения препарата.

Риботан повышает сопротивляемость организма животных к инвазии. Подкожные инъекции риботана в суточной дозе 0,05 мл/кг в течение 2 сут 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. Заключительную инъекцию риботана проводят 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. Применение комбинации препаратов обеспечивает ремиссию циркулирующих иммунных комплексов из кровотока и восстановление лейкоцитарного профиля.

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

Ронколейкин – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека (рИЛ-2), выделенного из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологическое действие ИЛ-2 направлено на рост, дифференцировку и активизацию Т- и В-лимфоцитов, синтез различных изоформ иммуноглобулинов плазматическими клетками, выработку интерферонов α , β , γ . Иммунобиологические эффекты ронколейкина дозозависимы.

Применение ронколейкина инъекционного (50 000МЕ) на кишечной стадии экспериментального трихинеллеза в дозе 10 000 МЕ/кг двукратными подкожными инъекциями два дня подряд повышает сопротивляемость организма к инвазии, уменьшая число инкапсулированных личинок трихинел в мышечной ткани на 51,4 %.

Комбинированная терапия основана на предварительном использовании ронколейкина подкожными двукратными инъекциями в дозе 10 000 МЕ/кг в течение 2 сут. Последнюю инъекцию иммуномодулятора необходимо проводить одновременно с пероральным введением антигельминтного препарата в терапевтической дозе. В качестве средств этиотропной терапии предпочтительно использовать антигельминтики бензимидазольного ряда – албендазола в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг, мебендазола в дозах 5; 10; 15 и 20 мг/кг, а также в

дозе 75 мг/кг. При одновременном применении ронколейкина с антигельминтным препаратом отмечают повышение активности 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 γ и ИЛ-2 – антагониста ИЛ-4, ответственного за развитие иммунных реакций гуморального типа (Th 2).

Использование ронколейкина совместно с албендазолом в высоких терапевтических дозах может отменить антигельминтный эффект албендазола.

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, вероятно, способностью средств, стимулирующих защитные силы организма, влиять на активность монооксигеназной системы печени, и, следовательно, на фармакокинетические и фармакодинамические параметры 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.

Russian Journal of Parasitology

DOI:

Article history:

Received 12.05.2014

Accepted 14.01.2015

Methodological guidelines for application of immunomodulatory agents in combination therapy of helminthosis

O. I. Mamikova

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K. I. Skryabin, 117218, Moscow, 28 B. Chermushkinskaya str., e-mail: mamikova@vniigis.ru

(Approved by Section «Infectious diseases in animals» of Division of Veterinary Medicine of Russian Academy of Agricultural Sciences on 22nd of March, 2012, Protocol No 1)

Abstract

Methodological guidelines for application of immunomodulatory agents in combination therapy of helminthosis have been developed. The list of immunomodulatory drugs recommended for combination therapy of animal helminthosis includes T-activin, Ribotan, Ronkoleikin, Polyoxidonium. The isolated drug application reveals the selective mechanism of their immune-biological effects. T-activin directly affects the cellular immune response in primary and secondary disorders of immune system and in drug-induced immunodeficiency diseases. Ribotan stimulates production of antibodies against specific antigens as well as interferon and lymphokines synthesis. Ribotan has a bioregulatory activity influencing the functional status of the liver monooxygenase system. Biological effects of Ronkoleikin are directed at growth, definition and activation of T- and B-lymphocytes, synthesis of different isotypes of immunoglobulins in plasma cells, production of interferons α , β , γ . Pilot injections of Polyoxidonium prevent negative effects of the anthelmintic drug on the functional activity of T- and B-lymphocytes and stabilize the immune system.

Keywords: immunity, helminthosis, immunomodulators, therapy.

© 2015 The Author(s). Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI) http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp) and the Agreement of 12.06.2014 (CABI.org / Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)