

КОРРЕКЦИЯ НЕГАТИВНОГО ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕБЕНДАЗОЛА НА КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Мамыкова О.И.

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

Введение. Эффективность терапии гельминтозов определяется не только выраженностью терапевтического действия этиотропного средства, но и состоянием иммунной системы на момент фармакологического вмешательства. В связи с этим очевидна необходимость применения средств усиления защитных механизмов, поскольку сопротивляемость организма рассматривается как дополнительный фактор действия химиотерапевтических агентов, повышающих эффективность лечения [2]. Поиск средств оптимальной терапии гельминтозов и научное обоснование прогноза исхода заболевания предполагают знание иммунобиологической активности фармакологических средств и комбинированного действия препаратов, поскольку очевидна возможность изменения иммунотропных эффектов под влиянием какого-либо дополнительного средства. Цель настоящей работы состояла в изучении механизма иммунобиологического действия иммуномодулятора ронколейкина (rIL 2) и антигельминтного средства мебендазола при изолированном применении, а также комбинированного действия препаратов на клеточный иммунитет, поскольку, как известно, течение гельминтозов характеризуется нарушением модулирующей функции Т системы иммунитета.

Материалы и методы. Оценка в сравнительном аспекте изолированного и комбинированного действия антигельминтного препарата мебендазола и иммуномодулятора ронколейкина на клеточный иммунитет проведена в опыте на белых беспородных мышах, содержащихся в одинаковых условиях вивария на обычном пищевом рационе.

В работе использовали антигельминтное средство – вермокс в таблетках – лекарственная форма мебендазола. Одна таблетка содержит 100 мг мебендазола (5-бензоил-1Н-бензимидазол-2ил)-карбомат. Препарат вводили в желудок с помощью пищевода зонда перорально двукратно в дозе 75 мгДВ/кг в течение 2 дней подряд с интервалом 24 часа.

В качестве стимулятора неспецифической резистентности организма использовали иммуномодулятор ронколейкин инъекционный 50 000 МЕ – рекомбинантный интерлейкин 2 (rIL 2), полученный методом биотехнологии. Активной субстанцией ронколейкина является рекомбинантный интерлейкин 2 (IL 2), полипептид с молекулярной массой 15,4 кДа. Синтезированный IL 2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая пролиферацию и последующий синтез IL 2, увеличивает выработку α , β и γ -интерферонов. Иммуномодулятор применяли двукратно подкожно в область шейной кожной складки в дозе 10 000 МЕ/кг.

О состоянии клеточного иммунитета судили по способности организма животных к индукции реакции гиперчувствительности замедленного типа (рГЗТ), стимулированной тимусзависимым антигеном, при изолированном и комбинированном введении препаратов. Реакцию гиперчувствительности замедленного типа воспроизводили по методу Kitamura [3].

Статистическую обработку результатов исследований обрабатывали с помощью программы STUDENT 200. Достоверность различий между изучаемыми признаками определяли по t критерию Стьюдента при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Тестирование клеток эффекторов гиперчувствительности замедленного типа при двукратном пероральном введении мебендазола в терапевтической дозе 75 мг/кг выявило существенное подавление клеточной реакции при формировании гиперчувствительности замедленного типа на 39,08%. Однако математическая обработка результатов тестирования клеточного иммунитета показала, что эффект подавления функциональной активности клеток эффекторов ГЗТ мебендазолом статистически не достоверен, вероятно, из-за малой выборки. В данном случае отмечена тенденция к подавлению клеточного иммунитета. Тем не менее, полученный результат подтверждает ранее полученные данные о подавлении клеточной реакции ГЗТ под влиянием мебендазола в терапевтической дозе 75 мг/кг [1].

Как следует из данных, приведенных в таблице, подкожные двукратные инъекции иммуномодулятора ронколейкина (rIL 2) в дозе 10 000 МЕ/кг не вызывали существенного сдвига индекса реакции ГЗТ и, следовательно, не оказывали заметного действия на реакции клеточного иммунитета. Разница значений индексов реакции ГЗТ в опыте и контроле составила 15,65%. Таким образом, антигельминтное средство мебендазол и иммуномодулятор ронколейкин при изолированном применении обладали разнонаправленным механизмом действия на клеточный иммунитет в испытанных дозах и кратности введения.

Ронколейкин, введенный подкожно двукратно в дозе 10 000 МЕ/кг, совместно с мебендазолом в терапевтической дозе 75 мг/кг, восстанавливал клеточную реакцию формирования гиперчувствительности замедленного типа. Интенсивность клеточной реакции ГЗТ при введении комбинации препаратов превосходила таковую при изолированном введении мебендазола на 40%. Однако выявлено, что комбинация интерлейкина 2 и мебендазола не оказывала действия на клеточный иммунитет, поскольку разница значений индексов реакции ГЗТ в опыте и контроле составила 0,8%. Тем не менее, ронколейкин полностью устранял подавление клеточного иммунитета мебендазолом. Таким образом, ронколейкин (интерлейкин 2) предупреждает развитие нежелательных побочных эффектов мебендазола на иммунные реакции клеточного типа.

**Изменение интенсивности клеточной реакции
гиперчувствительности замедленного типа при введении
мебендазола, ронколейкина (rIL 2) и их комбинации**

Группы животных	Препарат	Доза	Кратность введения	Индекс рГЗТ, ИР (%)
I (n=10)	ронколейкин (rIL 2)	10 000 МЕ/кг	двукратно	12,93±3,30
II (n=10)	мебендазол	75 мг/кг	двукратно	6,81±2,95
III (n=10)	ронколейкин (rIL2) +мебендазол	10 000 МЕ/кг 75 мг/кг	двукратно двукратно	11,27±2,33
контроль (n=10)	-	-	-	11,18±2,54

Таким образом, иммуотропная активность мебендазола в терапевтической дозе 75 мг/кг при двукратном пероральном введении определяется подавлением функциональной активности эффекторных клеток замедленной гиперчувствительности. Ронколейкин в дозе 10 000 МЕ/кг, введенный двукратно подкожно, вызывал несущественное усиление интенсивности клеточной реакции. Показано, что ронколейкин при совместном применении с мебендазолом, полностью устраняет нежелательный побочный эффект антигельминтного препарата. Положительный эффект комбинации антигельминтного препарата и дополнительного средства этиотропной терапии обусловлен разнонаправленным механизмом иммунобиологического действия на реакции клеточного иммунитета.

Литература: 1.Мамыкова О.И.//Сб. матер.научн.конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями».- М., 2013. – Вып. 14. – С. 222-224. 2.Kaye P.M., Gorak P., Murphy M. et al. //Ann. Trop. and Parasitol. – 1995. – V.89, Suppl. N 1. – P. 75-81. 3.Kitamura K. // Immunol. Methods. – 1980. –V.39, N 3. – P. 277-283.

Correction of adverse action of mebendazole on cell immunity. Mamikova O.I. All-Russian K.I. Skryabin Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants.

Summary. Immunotropic activity of mebendazole given to mice at oral therapeutic dose level of 75 mg/kg twice manifested in suppression of effector cell functional activity of delayed hypersensitivity type. Roncoleukin administered subcutaneously twice at dose of 10000 IU/kg caused the insignificant induction of cellular response. It was shown that roncoleukin combined with mebendazole completely eliminates the adverse effect of the latter. The positive effect of mebendazole and roncoleukin combination was the result of multidirectional mode of immunobiological effect on the cellular immune response.