

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ЛХМ

Л.М.Рустамова, Н.Л.Богданова, А.С.Петкевич

*НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ, г.Минск, Беларусь,
lrustamova@briem.ac.by*

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в течение последних десятилетий в области борьбы с инфекционными заболеваниями, приходится констатировать, что сегодня инфекционная патология представляет глобальную проблему для всех стран мира, ее доля в общей патологии постоянно возрастает.

Одним из ключевых моментов, определяющих рост заболеваемости, наряду с социальными, экономическими факторами, является постоянная регистрация новых, ранее не диагностируемых заболеваний, изменение патогенных свойств возбудителей в силу экологических катаклизмов, а также появление устойчивых к применяемым лекарственным препаратам форм возбудителя с наличием идентичных аминокислотных последовательностей в структурных белках даже у разных, далеко отстоящих в эволюционном плане возбудителей. Они способны инициировать появление в макроорганизме перекрестно реагирующих в серологических и биохимических тестах клонов антител, индуцировать появление устойчивых к применяемым лекарственным препаратам форм возбудителя. Это связано с тем, что резистентные патогены возникают и распространяются гораздо интенсивнее, выявляя новые приспособительные механизмы в стратегии реализации генетической информации.

Традиционным и широко применяемым в настоящее время в клинической и экспериментальной медицине методом предотвращения формирования резистентных вариантов вирусов, является одновременное комбинированное применение двух и более противовирусных препаратов, обладающих различными механизмами антивирусного действия. При рационально подобранных схемах комбинированного применения препаратов можно добиться, кроме предотвращения формирования резистентности к ним, повышения эффективности их защитного действия аддитивного и синергидного характера, уменьшения активных доз применяемых химиопрепаратов, что дает возможность снижения их токсического действия на клетки и организм в целом.

Целью работы явилось изучение комбинированного применения препаратов различной природы для лечения мышей при экспериментальной инфекции.

Исследования проведены на модели вируса лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ). Вызывая заболевания, относящиеся к так называемым малым иммунодефицитам, вирус ЛХМ является наиболее удобной и универсальной моделью, сочетая в себе общую характеристику инфекций, (выраженную вовлеченность иммунитета в патологический процесс) и оптимальные качества для моделирования и учета эксперимента на культуре клеток, лабораторных животных и экстраполяции этих данных в клинических условиях.[1]. Установлено, что экспериментальная инфекция ЛХМ на белых беспородных мышях полностью воспроизводит аналогичную инфекцию у людей. Кроме того, арсенал лечебных и профилактических средств, применяемых при лечении лимфоцитарного хориоменингита, весьма ограничен и малоэффективен. Перспективным же подходом к терапии можно рассматривать поиск терапевтических средств хорошо апробированных и применяемых фармакопеей для лечения соматической патологии. Нами исследованы лекарственные средства различных фармакологических групп, в том числе, полученные на основе новых информационных

технологий (нанотехнологий). В предварительных экспериментах были определены токсические дозы препаратов *in vivo* и показана их противовирусная активность.

В настоящих исследованиях были использованы комбинации препаратов природного происхождения, влияющие на метаболические процессы в организме человека, содержащие двухвалентные металлы. Препараты показали достаточно высокие противовирусные свойства *in vitro*. [2-3].

Исследования в экспериментах *in vivo* были выполнены на мышах линии СВА массой 8-10 г, полученных из института биоорганической химии (ИБОХ) г. Минск. Животных заражали интрацеребрально в дозе 1000 БОЕ/мышь, что обеспечивало 100% гибель контрольных животных. Противовирусную активность комбинаций препаратов изучали по лечебно-профилактической схеме. В качестве контроля использовали группу мышей, зараженных вирусом в той же дозе, что и в опыте, но без введения препаратов. Срок наблюдения составлял три инкубационных периода (21 день). Действие препаратов оценивали по увеличению выживаемости, средней продолжительности жизни (СПЖ) и удлинению продолжительности жизни (УПЖ) опытных групп животных по сравнению с контролем. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние комбинированного применения препаратов на выживаемость мышей линии СВА, зараженных вирусом ЛХМ.

Препарат	Доза	Смертность, %	Защита, %	СПЖ	УПЖ (сутки)
Цинкспирулина (Zn/sp)	500 мкг/мышь	60	40	11	3
Магнийспирулина (Mg/sp)	2500 мкг/мышь	70	30	10	2
Комбинация 1: Zn/sp + Mg/sp	250 мкг/мышь + 750 мкг/мышь	22	78	12	4
Малавит	10 ⁻²	37	63	11	3
Комбинация 2: Малавит + Zn/sp	10 ⁻³ + 250 мкг/мышь	27	73	12	4
Контроль вируса ЛХМ	1000 БОЕ/мышь	100	-	8	-

В результате изучения противовирусных свойств при применении комбинации препаратов различной природы, содержащих металлокомпоненты, в отношении аренавирусной инфекции на модели вируса ЛХМ в системе *in vivo*, выявлено усиление их ингибирующего эффекта при снижении дозы применяемых препаратов, а также удлинение продолжительности жизни, увеличение срока жизни опытных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзина Ю.В. Лимфоцитарный хориоменингит. // Руководство по инфекционным болезням. // "Фолиант", С-Петербург, 2000. - .932 С.
2. Богданова Н.Л., Рустамова Л.М., Петкевич А.С., Гоникман Э.И., Сменов С.Ф. // Изучение противовирусных свойств препаратов разной природы в отношении вирусов лимфоцитарного хориоменингита и Ласса в системе *in vitro* и *in vivo* // Проблемы инфекционной патологии XXI века. // Материалы юбилейной конференции, посвященной 80-летию НИИЭМ. 27-28 октября 2004 года. С. 381-398
3. Рустамова Л.М., Сабынин В.М., Капитулебец Н.Н., Богданова Н.Л., Петкевич А.С. // Изучение биологических свойств вариантов вируса ЛХМ с измененной чувствительностью к химиопрепаратам // Современные проблемы инфекционной патологии человека. Материалы научно-практической по итогам выполнения ГНТП «Инфекционные болезни» 1998-2000 г.г. Минск 18 января 2001 г. С. 143-149