



УДК 576.8:616-097

Ю. І. Бажора, В. П. Пішак, Т. М. Бойчук

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ

Одеський державний медичний університет,
Буковинська державна медична академія

Вступ

Паразитарні інвазії посідають важливе місце у структурі загальної захворюваності людини. Вони залишаються актуальними практично для всіх країн, особливо з теплим і жарким кліматом. Необхідно відмітити зростання рівня паразитозів і в Україні. Останнім часом отримано нові дані стосовно будови і функції паразитів, їх життєвих циклів, розроблено нові методи діагностики, лікування та профілактики цілої низки захворювань, що спричинені паразитами. При цьому важливого значення набувають імунологічні аспекти взаємодії організмів паразита й хазяїна, які дозволяють на якісно новому рівні трактувати механізми розвитку паразитарних інвазій.

Метою нашої роботи було ознайомити науковців із сучасними напрямками імунодіагностики, імунопрофілактики та лікування паразитарних хвороб з урахуванням імунного статусу організму людини.

Імунодіагностика паразитозів

Сьогодні розроблено методи імунологічної діагностики ехінококозу, опісторхозу, шистосомозів, трихінельозу, фасціольозу, клонорхозу, малярії,

шкірного лейшманіозу, амебіазу та інших паразитозів людини [7]. Фірмами-виробниками розроблено діагностичні препарати, випускаються зручні у використанні тест-системи. Імунодіагностика ґрунтується на використанні специфічних реакцій виявлення в сироватці крові та інших біологічних рідинах Аг паразитів або Ат до них. Найбільшого розвитку набули різноманітні модифікації імуноферментного аналізу (ІФА), їх удосконалення на основі використання моноклональних антитіл (МАТ). Водночас із ІФА для діагностики паразитозів, як і раніше, широко використовуються методи, що ґрунтуються на реакції непрямой імуофлуоресценції (РНІФ). Продовжують удосконалюватися аглютинаційні тести із сенсibiliзованими Аг або Ат еритроцитами. Оскільки вони відрізняються високою чутливістю та специфічністю, відносно дешеві й прості у використанні, то можуть застосовуватися для масових досліджень [9, 12, 20].

Удосконаленню імунодіагностики паразитарних захворювань сприяло застосування новітніх методів виділення, очищення й аналізу соматичних і секреторно-екскреторних, включаючи стадіоспе-

цифічні, Аг із застосуванням афінної, іонообмінної техніки, хроматографії та імуноблотингу.

Подальший розвиток імунодіагностики паразитозів пов'язаний із розробкою нових й удосконаленням існуючих діагностичних препаратів на основі очищених і, отже, високоактивних та специфічних Аг та антисироваток із високими титрами; поліпшенням методів виявлення й урахування реакцій Аг–Ат. Все це дозволить підвищити чутливість і специфічність діагностичних тестів.

Конструювання імунодіагностичних препаратів нового покоління пов'язано з подальшим розвитком біотехнології і генної інженерії [13]. Отримані МАТ до Аг токсокар, шкірного, вісцерального й шкірно-слизового лейшманіозів, американо-канського трипаносомозу. Вони використовуються для виділення і вивчення Аг *L. donovani*, *P. westermani*, *E. granulosis* та ін. [17, 26]. Вузька специфічність МАТ обмежує можливості їх застосування, але вона долається одержанням Ат проти головних Аг паразитів або шляхом добору панелі МАТ, що реагують із різними епітопами. Створюються рекомбінантні пептиди, які мають властивості Аг *E. multilocularis*, *Pl. falciparum* та ін. [27].

Розробляються методи, спрямовані на пошук Ag і At не тільки в сироватці крові, але й у секретатах слини, слізної рідини, мочі, жовчі, сечі тощо [26].

Імунологічні аспекти лікування паразитозів

Хіміотерапія паразитарних захворювань, яка вважалася перспективною ще кілька десятиліть тому, в цілому не принесла очікуваних результатів. Яскравим прикладом є використання хлорохіну. На початку застосування було відмічено його ефективність, крім того, він добре переноситься і доступний для населення. За останні десятиліття стійкість плазмодіїв щодо хлорохіну постійно зростала і поширювалася на всі ендемічні вогнища малярії, що призвело до збільшення захворюваності та смертності населення. У більшості африканських країн хлорохін замінено як препарат першої лінії на фанзидар. Нові препарати першої лінії є дорожчими і менш доступними для широких верств населення. Крім того, адаптація плазмодія до них незабаром може різко знизити їх ефективність [2, 3, 16].

Ситуацію, що створилася у хіміотерапії малярії, намагаються усунути кількома шляхами: 1) зниженням хіміостійкості шляхом додавання хлорохіносенсibiliзуючих препаратів; 2) спільним застосуванням кількох протималярійних засобів; 3) розробкою принципово нових препаратів як стратегічного резерву [4].

Підвищення біодоступності хіміопрепаратів, що застосовуються для лікування тканинних гельмінтозів (ехінококоз, трихінельоз), досягнуто за допомогою використання ліпосом в експерименті. Розвиток резистентності спостерігався при застосуванні сучасних засобів лікування гельмінтозів (шистосомозів, онхоцеркозу) — празиквантеля, інвермектинів тощо [8].

Застосування хіміотерапії в лікуванні гельмінтозів, зокрема

опісторхозу, не виключало реінвазії, причому з розвитком гострих або хронічних форм хвороби більш тяжких, ніж при первинній інвазії.

Подолання неефективності лікування гельмінтозу певним препаратом досягається внаслідок підвищення дози або кількості курсів лікування. У деяких випадках це дає певний ефект, зокрема, при лікуванні карбаматбензimidазолами ехінококозу, тимчасом як можливості лікування ехінококозу мебендазолом є обмеженими при тяжкому, прогресуючому перебігу захворювання. На фоні хіміотерапії спостерігалось прискорення розвитку ниркової недостатності, амілоїдозу з летальним кінцем. Навіть за сприятливого перебігу ехінококозу у хворих із спленомегалією при нестійкій хіміотерапії відмічали більш тяжкі імунологічні порушення та зміни в паренхімі печінки [4, 6, 15].

Отже, підвищення доз хіміопрепаратів або кількості курсів лікування не можна вважати безпечним напрямком у збільшенні ефективності терапії.

Частина цих препаратів має імунодепресивну дію. Прикладом є хлорохін, який застосовували для лікування малярії з часів Другої світової війни. З початку 60-х років він став широко застосовуватися як протизапальний засіб для лікування ревматичного артриту. Сьогодні відомо, що головною мішенню хлорохіну є макрофаг. Його дію пов'язують із зміною рН внутрішньоклітинних органел і, як наслідок, зменшується утворення перекисів і знижується продукція ІЛ-1. Хлорохін має також супресивну дію на нейтрофіли, лімфоцити та фібробласти [3, 16].

Зважаючи на те, що система «паразит — хазяїн» — це єдине ціле, не можна не брати до уваги вплив на організм хазяїна при наявності в ньому паразита. На це ще в 1940 р. звертали увагу К. І. Скрябін і Р. С. Шульц, які вважали, що

патологія при паразитозах залежить від фонового стану організму хазяїна, інтенсивності, характеристик виду та штаму паразита. Реакція хазяїна виявляється, зокрема, у формуванні запальної, а згодом — імуноної реакції. Остання може мати крайні прояви — розвиток імунопатологічних реакцій і толерантності [1, 2, 4].

У 60-ті роки ХХ ст. почали формуватися раціональні схеми лікування гельмінтозів і протозойних інвазій, зокрема, із застосуванням глюкокортикоїдів. Їх і зараз використовують при ускладненому перебігу трихінельозу, незважаючи на високий ефект карбаматбензimidазолів. При перебігу середньої тяжкості цієї інвазії з успіхом почали застосовувати інгібітори циклооксигенази — провідного ферменту синтезу простагландинів. Клінічні результати свідчать про перевагу інгібіторів циклооксигенази перед глюкокортикоїдами у підвищенні ефективності карбаматбензimidазолів і запобіганні затяжного періоду реконвалесценції. Зазначені лікарські засоби пригнічують імунопатологічні процеси [19, 20, 21].

Була спроба підвищити ефективність хіміотерапії мебендазолом при експериментальному ехінококозі за допомогою левамизолу й вакцини БЦЖ. Спільне застосування мебендазолу з вакциною БЦЖ посилювало пригнічення росту лярвоцист, активувало продуктивне запалення з виходом у деструкцію гермінативної оболонки цисти з вираженою петрифікацією паренхімного шару більшості лярвоцист.

Для підвищення ефективності лікування гельмінтозів застосовується лейкінферон (комплекс цитокинів, що виділяються лейкоцитами людини при стимуляції їх вірусом Ньюкастла). Так, при лікуванні шкірного лейшманіозу використання лейкінферону дозволило замінити системне призначення мономіцину на міс-

це. Гельмінтоцидний ефект самого лейкінферону було показано в модельних дослідах при інвазії мишей *Hymentolepis papa*. Цей ефект значно підвищувався при сполученні трихосалу з лейкінфероном, особливо у разі введення лейкінферону на фоні зараження мишей гельмінтом [14].

Розходження лікувальної дії лейкінферону при цестодозі та нематодозі пов'язано, як уже відзначалося вище, з неоднозначною дією популяцій Th1 і Th2 у спрямованості розвитку імунної відповіді при гельмінтозах [23]. Так, інвазія нематодами призводить до формування Th2-відповіді. У лінії мишей, резистентних до інвазії нематодами, активно мобілізується популяція Th2, що продукує ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІgE-Ат; розвивається еозинофілія, що призводить до самовилікування від інвазії. У мишей нерезистентних ліній, навпаки, мобілізується Th1-популяція лімфоцитів, які продукують ІЛ-2, γ -ІФН, ІgG2-Ат, із розвитком хронічної інвазії [5, 28]. Отже, в мишей нерезистентних до інвазій ліній немає імунодефіциту, а генетично детермінована спрямованість на формування хронічного процесу. Дослідження показали, що спрямованість імунної відповіді можна змінити, якщо вводити нерезистентним мишам до інвазії цитокіни, які виділяються Th2-лімфоцитами, або самі Th2-клітини. У резистентних мишей можна спричинити хронічний перебіг інвазії, вводючи цитокіни Th1-лімфоцитів (ІЛ-2 або γ -ІФН). Лейкінферон саме й містить цитокіни Th1-клітин (ІЛ-1, С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин), що несприятливо впливають на розвиток адекватної імунної відповіді при нематодозах. Перебіг цестодозів, зокрема ехінококозу, супроводжується високим вмістом цитокінів Th1 [1, 2, 24].

Таким чином, застосування цитокінів з лікувальною метою

при гельмінтозах повинно мати вибірковий характер, залежно від природи збудника захворювання.

Проблеми безпосередніх і віддалених побічних дій хіміо-препаратів, розвитку резистентності до них, несприятливого впливу на імунну систему ставлять перед дослідниками завдання щодо створення ефективних вакцин для боротьби з актуальними паразитами.

Імунопрофілактика паразитозів

На відміну від імунодіагностики, імунопрофілактика не набула належного практичного застосування, хоча в багатьох країнах ведеться інтенсивний пошук ефективних вакцин щодо найбільш поширених паразитозів: малярії, лейшманіозів, шистосомозів. Проте їх розробка гальмується багатьма причинами. Важко одержати специфічні Ат з протективними властивостями. Це обумовлено багатокомпетентністю Ат паразитів, їх антигенною мінливістю впродовж життєвого циклу, наприклад, від личинки до дорослої особини [22]. Крім того, виділені Ат, що мають імуносупресивні властивості, а також спільні з хазяїном компоненти, які паразити набули у процесі еволюції для уникнення імунної відповіді хазяїна. Варто зазначити, що не всі Ат, які виявляються у взаємодії з Ат, придатні для конструювання вакцин. Тому останнім часом здійснюють добір Ат за допомогою клонування специфічних Т-лімфоцитів [7].

З огляду на унікальну здатність паразитів адаптуватися до протидії імунної системи хазяїна, можна пояснити, наприклад, невдачі, що супроводжують створення протималярійної вакцини. Стосовно паразитозів вакцинація вимагає нових принципів представлення Ат паразита для індукції імунної відповіді, зокрема, вона повинна включати В-епітоп. Конструкція оптимальних

вакцин полягає в заміні епітопів паразита, які індукують супресію й автоімунні реакції, на найбільш імуногенні епітопи для Т- і В-лімфоцитів [10].

Проводяться дослідження з клонування генів паразитів. Отримано рекомбінанти, що експресують Ат із протективними властивостями. Відбувається також пошук синтетичних протективних Ат. При розробці вакцин проти кишкового шистосомозу можуть бути використані синтетичний (p-28-1) і рекомбінантний (rP-28-1) Ат [11, 13].

Перспективними є пошуки систем біодоставки Ат. Як носій Ат випробовують рекомбінантні віруси або атенуйований штам сальмонел. Пероральна імунізація мишей бактеріями *Salmonella typhimurium*, у ДНК якої включили фрагмент ДНК *Plasmodium berghei* (останній кодує синтез поверхневого білка спорозоїтів), приводила до розвитку резистентності щодо малярії в мишей. Результати досліджень можуть сприяти одержанню пероральної вакцини проти малярії [13].

Генно-інженерні методи одержання вакцин є перспективними для використання в сповиваційному вектора. В експериментальних дослідженнях доведено можливість застосування як вектора рекомбінантного людського аденовірусу типу S (AdG12). Перспективним також вбачається використовувати як вакцини моноклональні антидіютипові Ат, що є внутрішніми аналогами протективних детермінант, наприклад, вірусу гелатиту В. Зокрема, отримано антидіютипові Ат з протективними властивостями до збудника кишкового шистосомозу, шкірного лейшманіозу тощо [17, 25].

Усе вищевикладене, що стосується імунопрофілактики паразитозів, залишається актуальним і досить наочно демонструється результатами Міжнародної конференції з малярії, що відбулася 1993 р. в

Дурбані (ПАР). Досвід більшості країн світу показує, що розроблена в 1955 р. стратегія ВООЗ, спрямована на боротьбу з малярією, нині зайшла у безвихідь. Вона базувалася на застосуванні хіміопрепаратів проти паразита та інсектицидів — проти комара-переносника захворювання.

Малярії оголошена «друга світова війна», заснована на використанні нового арсеналу зброї, серед якої велике значення надається вакцинації.

Труднощі щодо розробки ефективних протималярійних вакцин пов'язані з великою розмаїтістю і поліморфністю паразитарних Аг на різноманітних стадіях біологічного циклу плазмодія, наявністю перехресних імунних реакцій на близькі за будовою паразитарні Аг. Важливе значення мають і особливості функціонування імунної системи кожного індивідуума, що визначає індивідуальність імунної відповіді при інфекції (інвазії). Зрештою, вона залежить від спроможності імунної системи розпізнати той чи інший Аг та виробити сенсibilізовані лімфоцити або цитофільні Ат [18]. Зважаючи на це, і проводиться розробка вакцин, спрямованих проти позаклітинних (спорозоїти, мерозоїти, гаметоцити) і внутрішньоклітинних (печінкові й еритроцитарні трофозоїти та шизонти) паразитарних форм. Варто зазначити, що всі ці стадії відрізняються одна від одної не тільки за морфологічними і функціональними властивостями, але й Аг-особливостями. Тому з імунологічного погляду кожна із цих стадій може розглядатися як окремо взятий паразит [10].

Більшість виділених Аг плазмодія систематизовано та зведено в певні групи [11, 15, 27].

1. Аг поверхневої мембрани мерозоїтів. До них належить MSP1 — мерозоїтний поверхневий Аг (він же gr 195, р 190, PMSA). MSP1(-) — найбільше вивчений. Він виробляється

шизонтом як проміжний високомолекулярний білок. У процесі формування мерозоїтів він зазнає протеолізу; його фрагменти фіксуються на поверхні мерозоїтів за допомогою глікозилфосфатидилінозиту (GPI). При інвазії еритроцита мерозоїтом ці фрагменти вивільнюються в кров. С-термінальний фрагмент проникає в еритроцит; Ат до цього Аг блокують інвазію *P. falciparum in vitro*. N-термінальний фрагмент даного Аг входить до складу вакцинального синтетичного пептиду Spf66, що пройшов клінічну апробацію на людині.

MSA2 (MSP2, gr 46/53) фіксується на поверхні мерозоїта за допомогою GPI. До нього одержані МАТ, що блокують ріст паразита *in vitro*.

Деякі Аг спочатку секретуються в паразитоформну вакуолю, а згодом адсорбуються на поверхні мерозоїтів. До них належить S-Аг; він адсорбується на поверхні, комплексуючись із MSP1; Ат до нього пригнічують культуру *P. falciparum*.

У сироватці інфікованих людей є інші специфічні Ат, але роль їх у протималярійному імунітеті вивчено мало. Так, Аг P126 має протеолітичні властивості та бере участь у руйнації оболонки еритроцита на момент інвазії мерозоїтом, у складі рекомбінантної вакцини викликає частковий імунітет у мавп. ЕВА175 — еритроцитарний зв'язувальний Аг, синтезується в мерозоїтах, виділяється в кров, а потім адсорбується на поверхні паразита. Він з'єднується із сіаловою кислотою глікофарину А, що знаходиться на поверхні еритроцита і є містком, який зв'язує мерозоїт з еритроцитом. У мембрані мерозоїта є й інші Аг.

2. Антигени, що беруть участь в інвазії еритроцитів. Мерозоїт приєднується до еритроцита за допомогою опісанних вище Аг ЕВА-175 і MSP1. Після фіксації на по-

верхні еритроцита мерозоїт повертається до нього своєю верхівкою, яка містить органели, що беруть участь в інвазії (роптрії, мікронеми). Вміст цих органел на момент інвазії вливається на поверхню еритроцита і в його цитоплазму. Верхівка мерозоїта містить Аг АМА-1. Роптрії мають по два макромолекулярні комплекси і багато протеїнів. Перший комплекс Rhop H1, H2, H3 складається з трьох протеїнів. Другий (RAP2) викликає захисний імунітет у мавп. Мікронеми — сховище зазначеного вище ЕВА-175. У щільних гранулах мерозоїтів виявлено Аг RESA. Специфічні Ат до цього Аг гальмують інвазування еритроцитів. Імунна відповідь людини на Аг RESA корелює зі стійкістю до клінічних проявів тропічної малярії.

3. Паразитарні Аг, фіксовані на поверхні еритроцитів. На поверхні інфікованих еритроцитів локалізується більшість Аг, що індукують імунітет: протеїн 11, білкові Аг RIFINS. На інфікованих еритроцитах знаходяться ліганди, які зв'язуються з рецепторами ендотеліальних клітин, що призводить до прилипання еритроцитів до стінки судини (секвестрації). Лігандами можуть бути еритроцитарні Аг: Pf EMP1, Аг 332 та ін. *P. falciparum* спроможний зв'язувати здорові еритроцити містками, створюючи «розетки». У цьому бере участь Аг KHARP. Розеткоутворення і секвестрація — ознаки тяжкості малярії при її церебральній формі. Підвищення титру специфічних антирозеткових Ат корелює з покращанням клінічного стану хворих.

4. Аг, що беруть участь в інвазії гепатоцитів. При укусі комара спорозоїти потрапляють у кровотік і проникають у гепатоцити протягом кількох хвилин. Швидкість і вибірковість цього процесу забезпечується специфічними рецепторами, функцію яких викону-

ють гепаринсульфат-протеоглікани (ASPG) — Ag nSP70-1. Спорідненість паразита з гепатоцитами обумовлена циркумспорозоїтним протеїном (CSP), що знаходиться на поверхні тільки стадії спорозоїта. Варто зазначити, що спорозоїти, вилучені зі шлунка комара, такою протеїну не мають. Аг до цього Ag блокують адгезію паразита на гепатоцитах, перешкоджаючи їх інвазуванню.

На фоні цього різноманіття Ag плазмодія спостерігаються перехресні реакції, пов'язані з близькістю, а іноді й ідентичністю Ag детермінант. Особливо поширеними є перехресні імунні реакції на еритроцитарних стадіях.

У плазмодія є Ag, ідентичні протеїнам людини. Наприклад, Ag 41 kDa є альдолазою; ідентичний людському і протеїну термічного шоку Hsp 72.

З огляду на викладене, є зрозумілою гіпергаммаглобулінемія, яка свідчить про інтенсивний синтез різноманітних протипаразитарних Ат, але протективний протималярійний імунітет розвивається повільно, є відносно слабким і швидко згасає.

Зазначені особливості антигенної структури малярійного плазмодія ускладнюють створення ефективної вакцини. Проте успішні дослідження, доведені до клінічної апробації, припускають створення трьох типів вакцин, застосування яких повинно розв'язувати різні завдання:

1. Вакцина, що перешкоджає інфікуванню неімунних осіб, які тимчасово перебувають в ендемічних районах. Вона може бути спрямована проти одного з найбільш імуногенних протеїнів, що виявляються на різних стадіях розвитку паразита: циркумспорозного протеїну (CSP), спорозоїтного поверхневого протеїну 1 (MSP-1), верхівкового мерозоїтного протеїну 1 (аМА-1).

2. Вакцина, що викликає слабку імунну відповідь проти

багатьох з відомих протеїнів або їх епітопів. Вона ґрунтується на ДНК або комбінації з рекомбінантними вірусними чи білками і призначена «підкріплювати» природний імунітет у місцевого населення з метою зменшення захворюваності та смертності.

3. Вакцина, що перериває цикл розвитку плазмодія на етапі передачі від людини до комара. Імунізація проводиться гаметоцитарним Ag. Створено рекомбінантну вакцину з використанням гаметоцитарного Ag PFS 48/45. Розпочато клінічні випробовування її в носіїв гаметоцитів — безстатевих форм *P. falciparum*. Така вакцина не захищає конкретну людину від інвазії, але перериває розповсюдження малярії в популяції людей.

Проводяться клінічні випробовування й інших вакцин, зокрема, RTS, створеної на основі рекомбінантного гібриду, в якому амінокислотний ряд 207-395 циркумспорозного протеїну GSP пов'язаний із поверхневим Ag гепатиту В (HBS). Доведено ефективність і безпечність цієї вакцини на неімунних і частково імунованих добровольцях [11].

Висновки

Таким чином, імунологічні аспекти діагностики, лікування та профілактики паразитарних хвороб є передовим напрямком імунопаразитології. З наведених прикладів помітні перші успіхи в розв'язанні актуальних проблем, важливих у боротьбі з поширеними паразитарними захворюваннями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічна імунологія / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. — 384 с.
2. Клиническая иммунология и алергология: Пер. с англ. / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с.
3. Озерецковская Н. Н. Подходы отечественной школы паразитологов-иммунологов к терапии паразитарных болезней // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1998. — № 2, — С. 12-15.
4. Озерецковская Н. Н. Биологические аспекты терапии паразитарных болезней // Там же. — 1990. — № 5. — С. 21-25.
5. Озерецковская Н. Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия E: Особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях // Там же. — 1997. — № 2. — С. 3-9.
6. Озерецковская Н. Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4, и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Там же. — 2000. — № 3. — С. 3-8.
7. Подопрюгора Г. И., Збарский А. И. Перспективы развития иммунодиагностического и иммунопрофилактического направлений в паразитологии // Там же. — 1990. — № 5. — С. 26-29.
8. Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. / Под ред. М. М. Джейла, Дж. К. Формана. — М.: Медицина, 1998. — 332 с.
9. Рычкова Н. А., Куимова И. В., Денисов М. Ю. Атопический дерматит и паразитозы // Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами. — Новосибирск, 1999. — 112 с.
10. Северов М. В., Попов А. Ф., Чирков В. П. Современные проблемы маляриологии (Обзор материалов Международной конференции по малярии «VIV African Malaria Conference», Durban, South Africa, 14-19 March, 1999) // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 2000. — № 2. — С. 59-61.
11. Чирков В. П., Попов А. Ф. Иммунологические аспекты тропической малярии, связанные с разработкой противомаларийной вакцины // Там же. — 2000. — № 2. — С. 56-58.
12. Andersen P. L. Amebiasis // Ugersh Laeger. — 2000. — N 13; 162 (11). — 1537-1541.
13. Carole A. Long, Stephen L. Hoffman Malaria — from infants to genomics to vaccines // Science. — 2002. — Vol. 297. — 345-348.
14. Gastrointestinal nematode expulsion in IL-4 nuce is IL-13 dependent / A. J. Bancroft, D. Artis, D. D. Donaldson et al. // Eur. J. Immunol. — 2000. — N 30 (7). — 2083-2091.
15. Doolan D. L., Hoffman S. L. The complexity of protective immunity against liver-stage malaria // J. Immunol. — 2000. — N 1; 165 (3). — 1453-1462.
16. Duffy P. E., Fried M. Malaria during pregnancy: parasites, antibodies chondroitin sulphate A // Biochem. Soc. Trans. — 1999. — Vol. 27, N 4. — 478-482.
17. Gomes N. A., Barreto-de-Souza V., dos Reis G. A. Early in vitro priming of distinct T(h) cell subsets determines polarised growth of visceralizing Leishmania in macrophages // Int. Immunol. — 2000. — Vol. 12, N 9. — 1227-1233.
18. Graves P., Gellband H. Vaccines for preventing malaria / Copy-

right Update Software Ltd. // The Cochrane Library. — 2000. — Issue 3. — 1-16.

19. *Immunopathology of cerebral morphological evidence of parasite sequestration in murine brain microvasculature* / J. Hearn, N. Rayment, D. N. Landal et al. // *Infect. Immun.* — 2000. — N 68 (9). — 5364-5376.

20. *Mann M.* Mass tool for diagnosis // *Nature.* — 2002. — Vol. 418; 15. — 731-732.

21. *Proteins secreted the parasitic nematode Nippostrongylus brasiliensis act as adjuvants for Th2 responses* / M. J. Holland, Y. M. Harcus, P. L. Riches, R. M. Maizels // *Eur. J. Immunol.* — 2000. — N 30 (7). — 1977-1987.

22. *Inducible costimulator protein (ICOS) controls T-helper cell subset*

polarization after virus and parasite infection / M. Korf, A. J. Coyle, N. Schitz et al. // *J. Exp. Med.* — 2000. — N 3; 192 (1). — 53-61.

23. *Experimental trichinellosis in reindeer* / A. Orsanen, L. Oivanen, E. Eloranta et al. // *J. Parasitol.* — 2000. — Vol. 86, N 4. — 763-767.

24. *Rodrigues M. M., Ribeiro M., Boscardin S. B.* CD4+ but not Th2 clones efficiently activate macrophages to eliminate Trypanosome cruzi through a nitric oxide dependent mechanism // *Immunol. Lett.* — 2000. — Vol. 73, N 1. — 43-50.

25. *Oral fluids for the immunodiagnosis of Schistosoma mansoni infection* / M. M. Santos, T. C. Garcia, M. Orsini et al. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2000. — Vol. 94, N 3. — 289-292.

26. *Shin M.* Excretory-secretory product of *Paragonimus westermani* newly excysted metacercariae inhibits superoxide production of granulocytes stimulated with IgG // *Korean J. Parasitol.* — 2000. — N 38 (2). — 103-106.

27. *Chen Q., Schlichtherle M., Wahlgreen M.* Molecular aspects of severe malaria // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2000. — Vol. 13, N 3. — 439-500.

28. *Subauste C. S., Wessendarp M.* Human dendrites cells discriminate between viable and killed *Toxoplasma gondii* tachzoites: dendritic cell activation after infection with viable parasites results in CD28 and CD0 ligand signaling that controls IL-12-dependent and independent T-cell // *J. Immunol.* — 2000. — N 1; 165 (3). — 1498-1505.