



Средства, влияющие на иммунные процессы

Лечебный факультет

Эндогенные вещества, участвующие в реакциях иммунитета

- **Цитокины:**
интерлейкины (1-35)
интерфероны (альфа, бета, гамма)
колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, макрофагальный, гранулоцитарно-макрофагальный)
цитотоксины (фактор некроза опухолей, лимфотоксин)
- **Иммуноглобулины (Ig):**
IgG – мономеры (аглотинация антигенов, разрушение бактерий, гемолиз)
IgM – пентамеры (антитела первичного иммунного ответа, антиген-распознающие рецепторы В-лимфоцитов)
IgA – мономеры, димеры и тримеры – т.н. секреторные (нейтрализация антигенов, защита от чужеродного на уровне слизистых);
IgD – мономеры (антиген-распознающие рецепторы В-лимфоцитов);
IgE – мономеры (реагины) (рецепторы тучных клеток и базофилов)

Механизмы иммунитета

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ:

- фагоцитоз
- система комплемента

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ:

- гуморальное звено иммунитета
- клеточное звено иммунитета

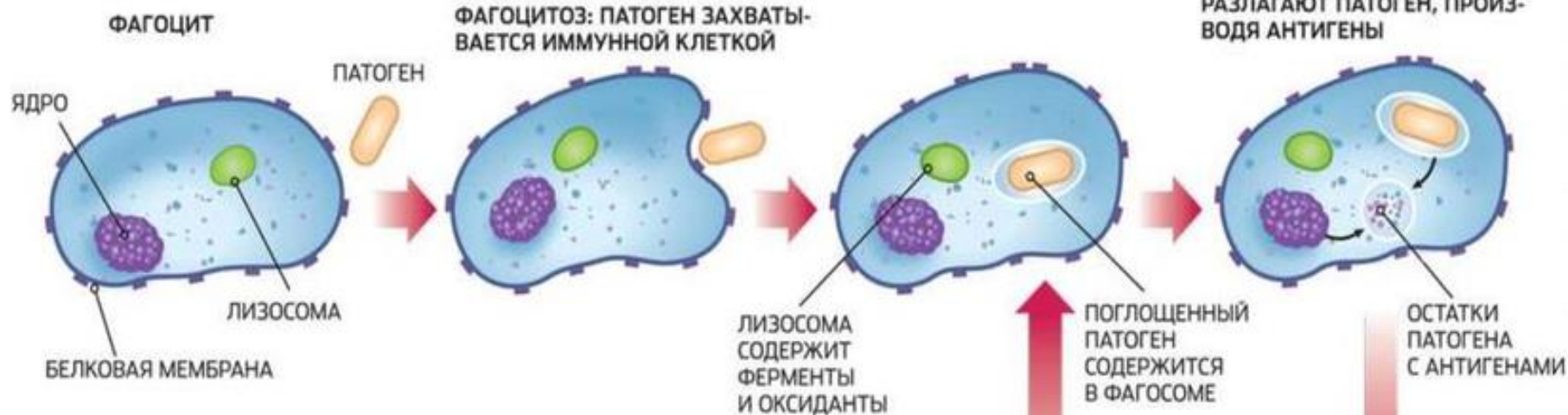
Фагоцитоз

СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА

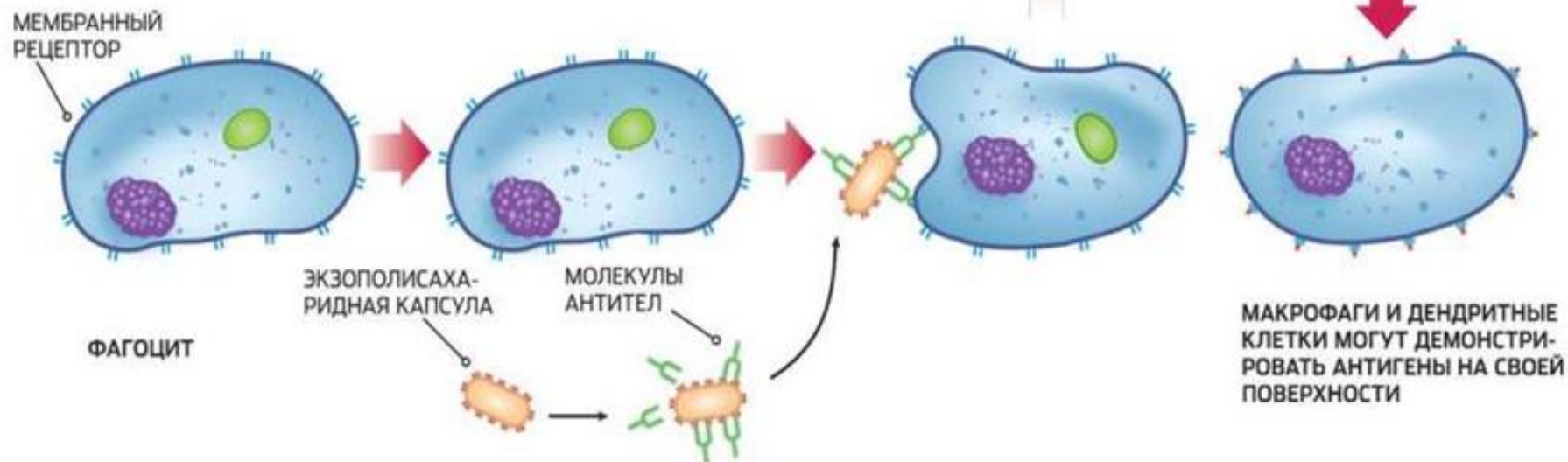
- ❑ Хемотаксис
- ❑ Адгезия фагоцитов к эндотелию
- ❑ Выход фагоцитов во внесосудистое пространство
- ❑ Опсонизация антигена
- ❑ Фагоцитоз
- ❑ Активизация метаболизма фагоцита
- ❑ Расщепление антигена

Фагоцитоз

НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЫ ПРИКРЕПЛЯЮТСЯ К РЕЦЕПТОРАМ ФАГОЦИТОВ НАПРЯМУЮ



БАКТЕРИИ В ЭКЗОПОЛИСАХАРИДНЫХ КАПУЛАХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ЗАХВАЧЕНЫ АНТИТЕЛАМИ, ПРЕЖДЕ ЧЕМ ИХ ПОГЛОТИТ ФАГОЦИТ



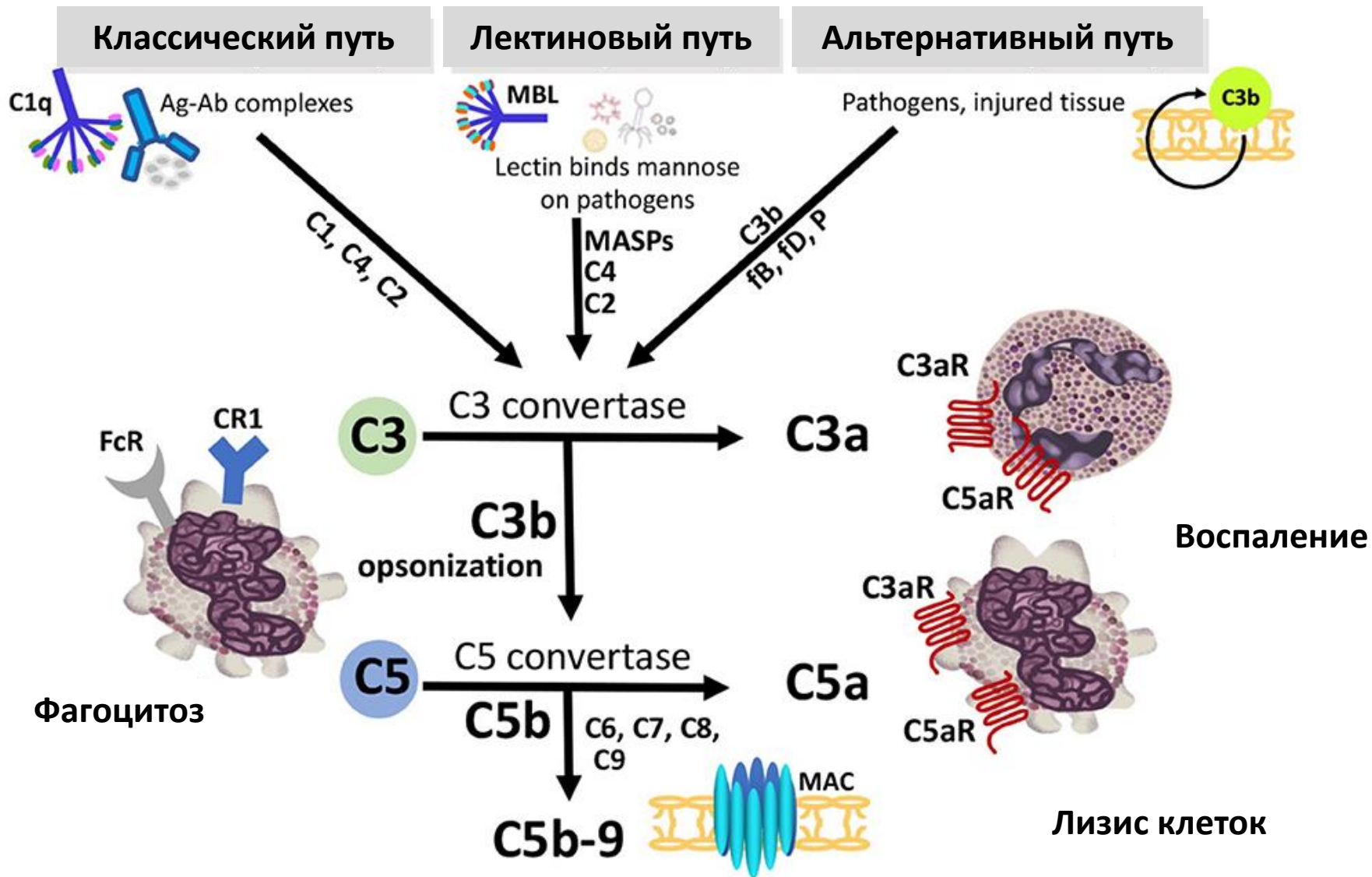
Система комплемента

ПУТИ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА:

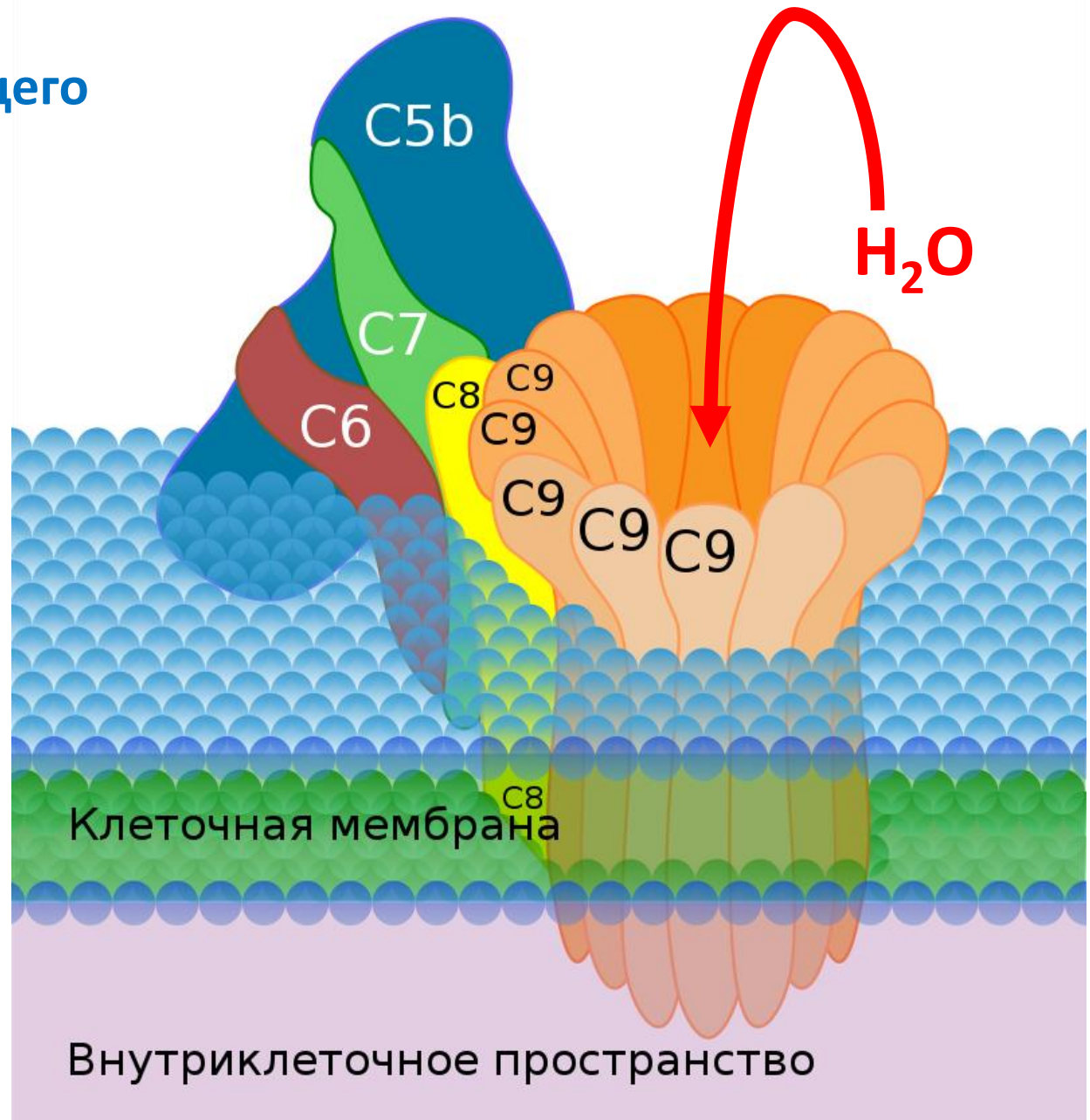
- Классический – взаимодействие антигена, антител класса IgG или IgM с компонентами комплемента C1, C2 и C4, с последующим расщеплением компонента C3 (C5)
- Альтернативный - непосредственное расщепление компонента C3 (5) под действием бактериальных продуктов
- Лектиновый путь активации комплемента не требует участия антител и запускается при связывании микробных полисахаридов лектинами, циркулирующими в плазме крови

Активация приводит к формированию мембраноатакующего комплекса – структуры, по форме напоминающей цилиндр, которая встраивается в клеточную мембрану клетки-мишени и нарушает ее целостность

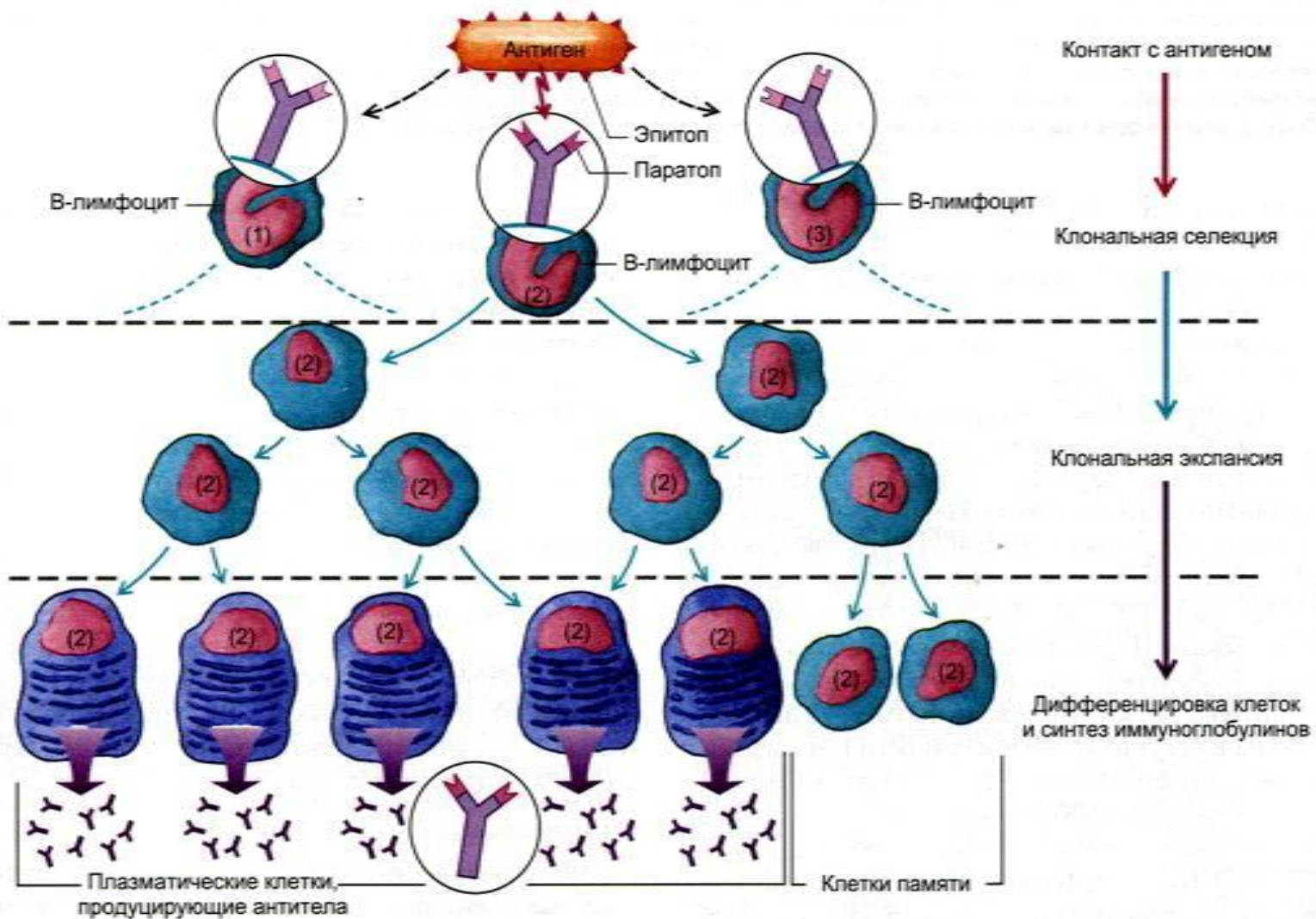
Пути активации комплимента



Формирование мембраноатакующего комплекса

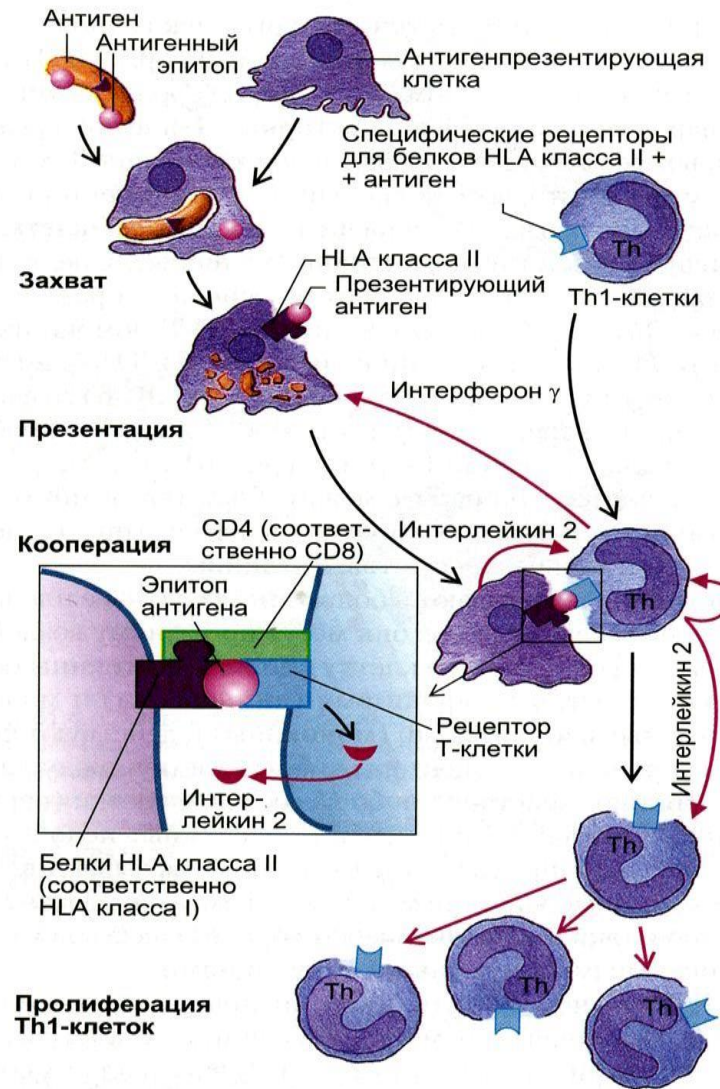


Гуморальный иммунный ответ



Из книги Камкин А., Каменский А. «Фундаментальная и клиническая физиология»

Клеточный иммунный ответ



Из книги Камкин А., Каменский А. «Фундаментальная и клиническая физиология»

Иммуотропные средства

- 1. Вакцины – препараты микробного происхождения, применяющиеся для создания активного иммунитета к инфекционным заболеваниям**
- 2. Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) – вещества синтетического или биологического происхождения, подавляющие нежелательный иммунный ответ организма**
- 3. Иммуномодуляторы (иммуностимуляторы) – вещества синтетического или биологического происхождения, модулирующие (нормализующие) и иногда усиливающие иммунный ответ организма**
- 4. Антиаллергические средства – средства, применяющиеся для лечения аллергических реакций немедленного и замедленного типов**

Классификация иммунодепрессантов

1. Цитостатики:

Антиметаболиты – Азатиоприн*, Меркаптопурин*, Метотрексат*, Микофенолата мофетил*

Алкилирующие – Циклофосфамид*

Цитостатические антибиотики – Дактиномицин*

Ингибитор mTOR протеинкиназы: Сиролимус*, Эверолимус*

2. Глюкокортикоиды:

Препараты естественного происхождения

Гидрокортизон*

Синтетические средства

Нефторированные – Преднизолон*

Монофторированные – Дексаметазон*, Триамцинолон*

Дифторированные – Флуоцинолона ацетонид*

3. Вещества, избирательно подавляющие иммунный ответ:

- Средства, подавляющие синтез интерлейкинов:

Ингибиторы кальцинейрина: Циклоспорин*, Такролимус*

JAK-ингибиторы: Аброцитиниб* (JAK1); Федратиниб (JAK2); Тофацитиниб* (JAK1, JAK2 и JAK3);

- Стимуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата (S1PR): Финголимод*, Сипонимод*, Озанимод*, Понесимод
- Антитела к ФНО- α : Этанерцепт*, Инфликсимаб*, Адалимумаб*, Голимумаб*, Цертолизумаб*
- Антитела к рецептору IL-2 (Базиликсимаб*, Даклизумаб)
- Плазменные ингибиторы IL-1: Анакинра*, Канакинумаб*, Рилонасепт
- Ингибиторы слияния Т-клеток с АПК: Абатасепт*, Белатасепт
- Ингибиторы интегринов клеточной адгезии: Натализумаб*, Ведолизумаб*
- Ингибитор LFA-3 (антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов) – Алефасепт
- Разные: Иммуноглобулин человека антирезус Rh-(D)*, Антилимфоцитарный глобулин, Антитимоцитарный глобулин (тимоглобулин)*, Муромонаб-CD3, Теплизумаб-CD3, Ритуксимаб*, Алемтузумаб*.

Цитостатики

Механизм действия:

неспецифически угнетают деление всех быстроразмножающихся клеток, что приводит к подавлению пролиферативной фазы иммунного ответа (антипролиферативное действие)

фазоспецифичные (действуют на S фазу митотического цикла)

Угнетают клеточный и гуморальный иммунитет, но в большей степени Т-клеточно - опосредованные реакции

фазонеспецифичные (действуют вне зависимости от фазы митотического цикла)

В большей степени угнетают пролиферацию В-лимфоцитов (гуморальный иммунитет)

Ингибиторы синтеза пуринов

Микофеноловая кислота (Майфортик)

Механизм действия:

- 1. Ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного угнетения фермента инозинмонофосфат-гидрогеназы**
- 2. Эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, в значительно большей степени, чем других клеток, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза пуринов de novo**

Глюкокортикоиды

Механизм иммунодепрессивного действия:

- 1. Угнетают образование фактора, ингибирующего миграцию макрофагов**
- 2. Снижают способность макрофагов к фагоцитозу, ухудшают способность этих клеток распознавать антиген, тормозят активность комплемента**
- 3. Угнетают пролиферацию лимфоцитов (особенно Т)**
- 4. Уменьшают цитотоксичность Т-киллеров**
- 5. Ускоряют дифференцировку (созревание) Т-супрессоров (в малых дозах)**
- 6. Снижают кооперативное взаимодействие В- и Т-лимфоцитов, уменьшают синтез и действие ряда интерлейкинов и бета-интерферона**

Вещества, избирательно подавляющие синтез интерлейкинов

Циклоспорин, Такролимус

Действуют преимущественно на Т-клеточно-опосредованные реакции

Механизм действия:

- 1. Снижают продукцию интерлейкина-2 и других цитокинов**
- 2. Угнетают индуцированную антигеном раннюю стадию дифференцировки Т-лимфоцитов, блокируют их активацию**
- 3. Выражено угнетают Т-хелперы**
- 4. Нарушают кооперацию Т-хелперов и Т-киллеров**
- 5. Нарушают дифференциацию В-клеток в плазматические (однако плазматические и клетки памяти функционируют нормально)**

Антитела и иммуноглобулины

Механизм действия:

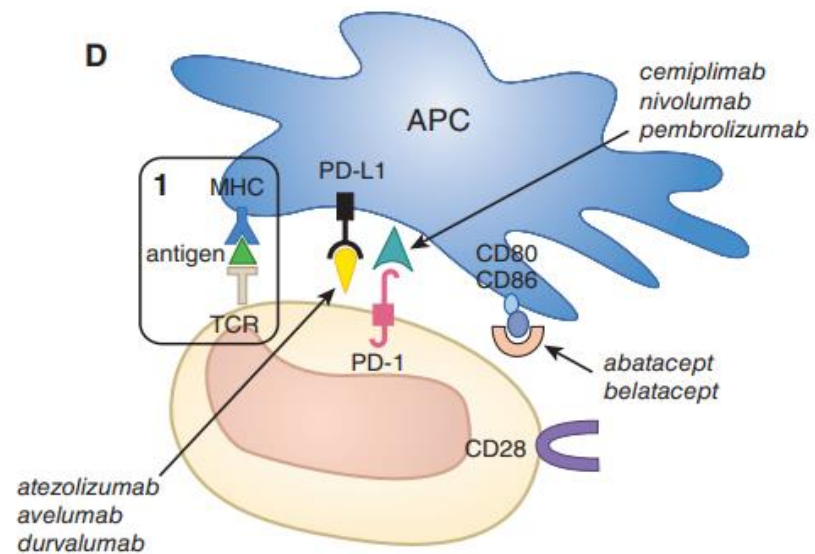
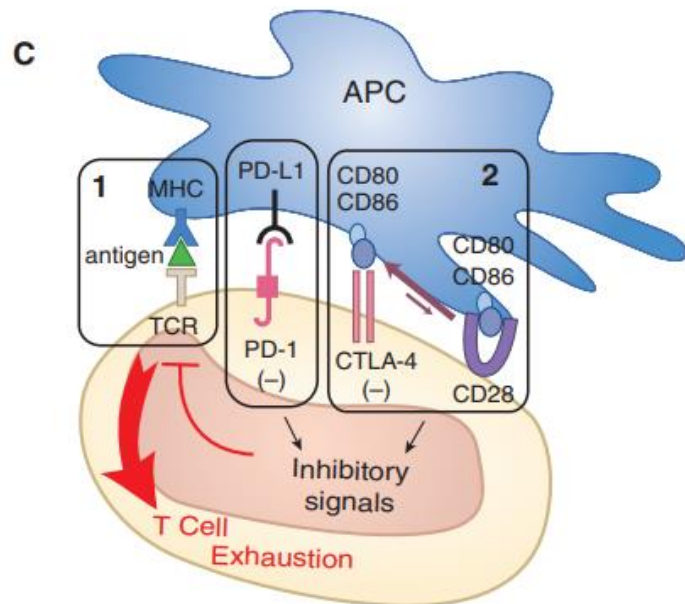
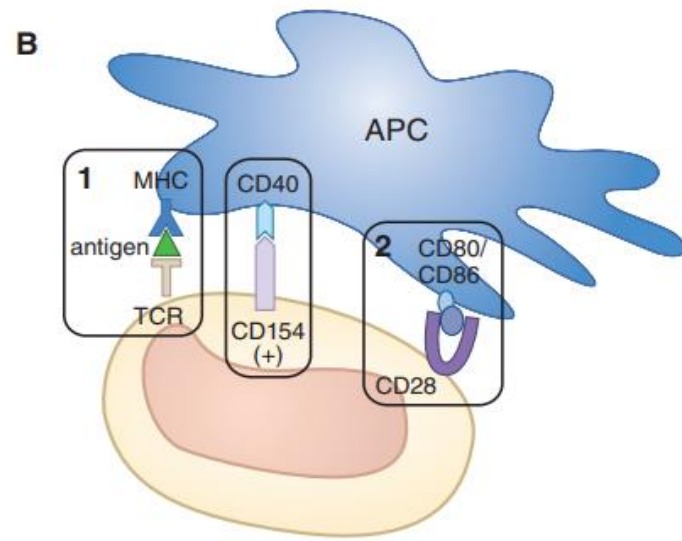
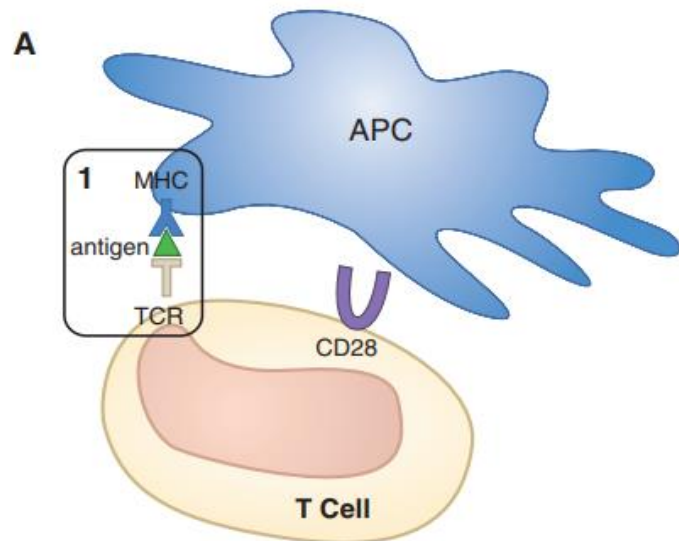
При оседании на мембранах лимфоцитов нарушается их функция - утрачивается способность вызывать иммунные реакции

Антагонисты рецепторов интерлейкина 2 -

Базиликсимаб, Даклизумаб – содержат рекомбинантные антитела, которые связываются с альфа-субъединицей IL-2-рецептора и препятствуют взаимодействию с ним IL-2.

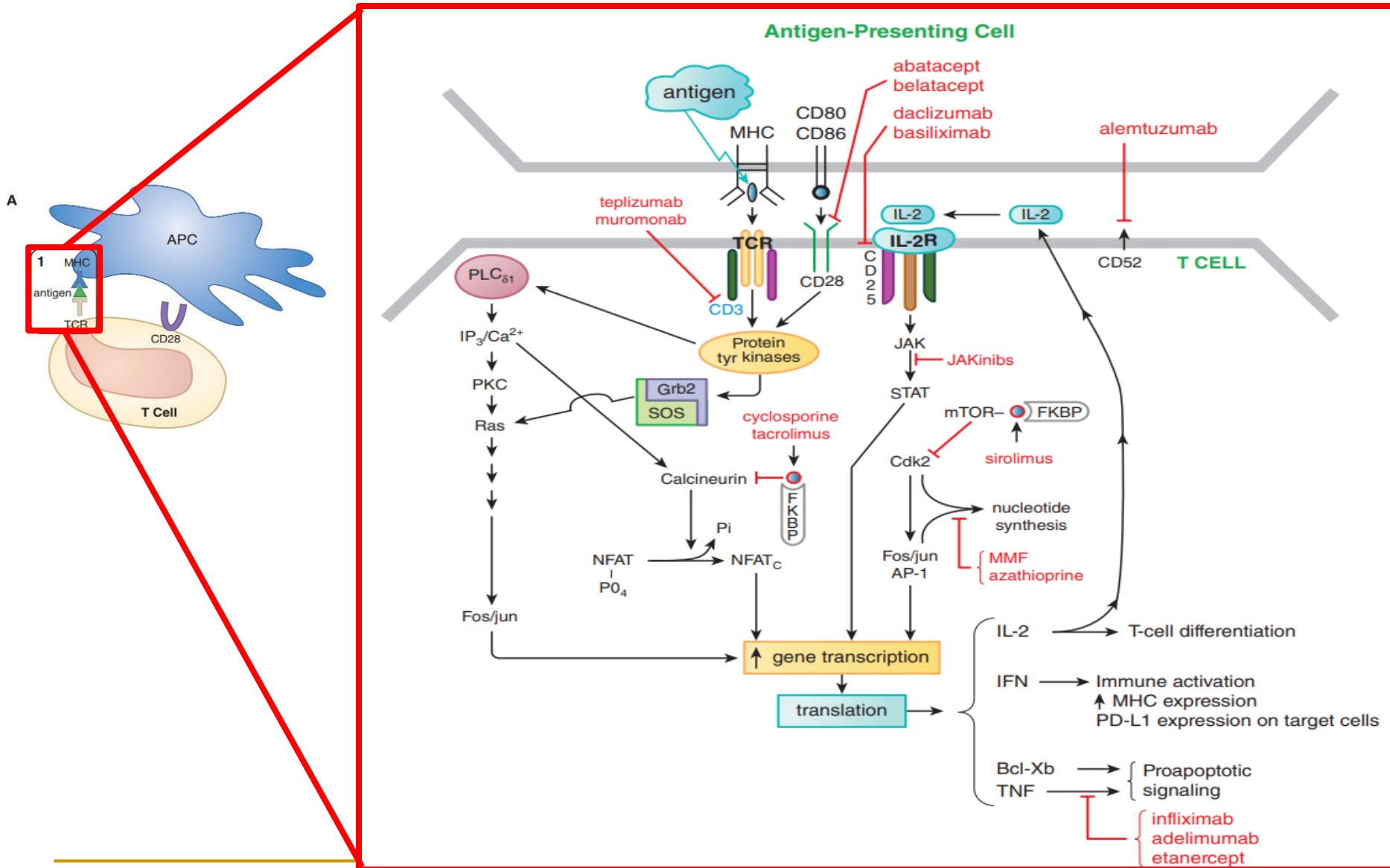
Предупреждают IL-2-опосредованную активацию лимфоцитов

Взаимодействие антигенпрезентирующей и Т-клетки

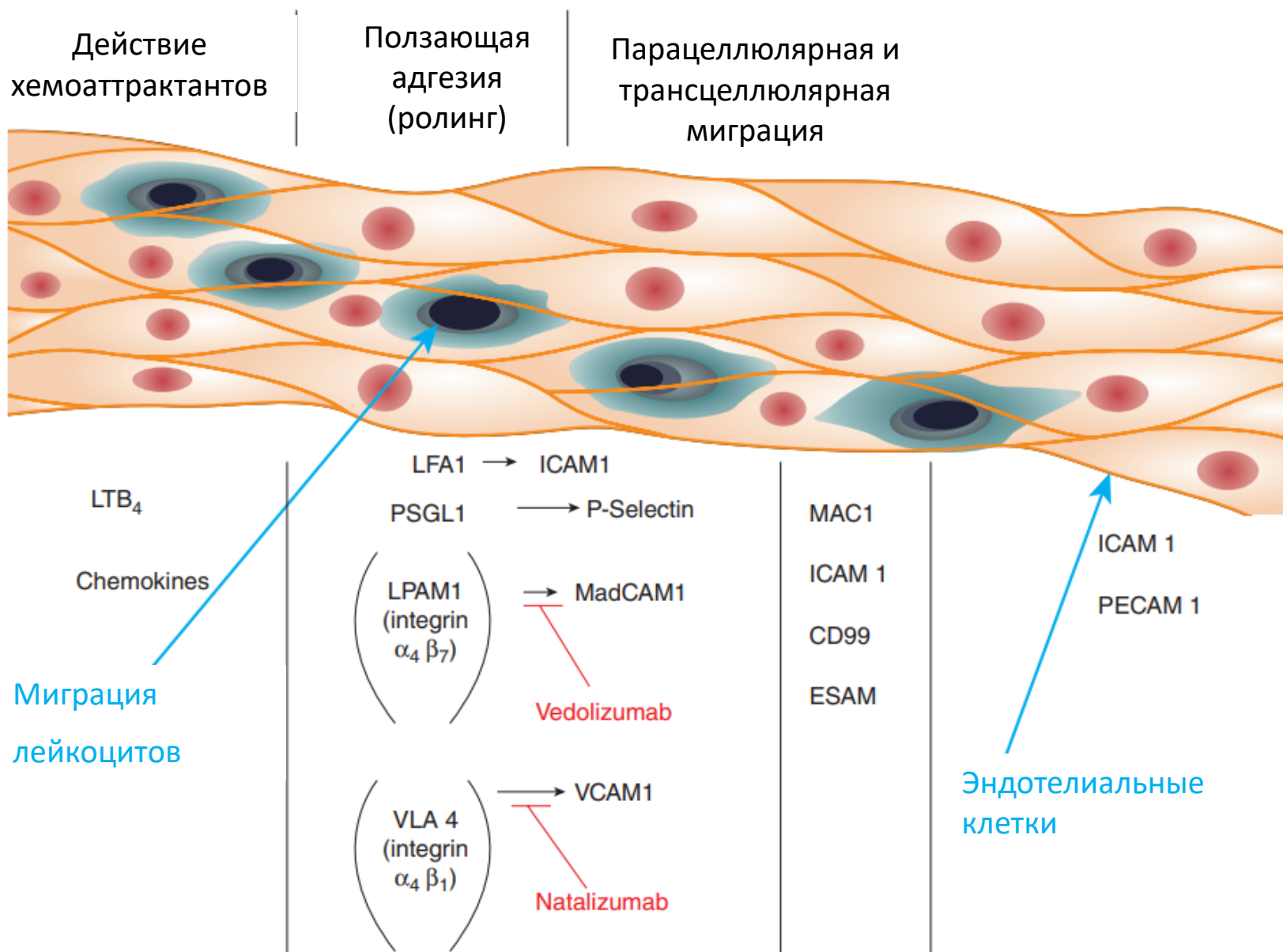


Сигнальный каскад активации Т-клеток

Мишени для фармакологической коррекции



Миграция лейкоцитов с участием молекул адгезии



Показания к применению иммунодепрессантов

- 1. Трансплантация органов и тканей**
- 2. Аутоиммунные заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, острый гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.)**
- 3. Изоиммунные заболевания (гемолитическая болезнь новорожденных)**

Классификация иммуномодуляторов

1. Колониестимулирующие факторы

Молграмостим, Филграстим, Ленограстим

2. Ингерфероны

Интерферон альфа (альфаферон), Интерферон альфа-2а (реаферон), Интерферон альфа-2b (интрон-А), Интерферон альфа-n1 (вэллферон), Интерферон бета-1а (ребиф), Интерферон бета-1b (бетаферон), Интерферон гамма (ингарон)

3. Интерлейкины

Алдеслейкин, Беталейкин, Опрелвекин

4. Иммуноглобулины и вакцины

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный*, Гепатек, иммуноглобулин человека нормальный (интраглобин)

5. Другие иммуностимуляторы

-полипептиды эндогенного происхождения: Тимуса экстракт*, Иммунофан

-синтетические препараты: Левамизол*, Азоксимера бромид*

-препараты микробного происхождения и их аналоги: Бронхо-Мунал*, Рибомунил, Продигиозан

-индукторы интерферона: Тилорон*, Меглюмина акридонацетат, Умифеновир*

-прочие: Иммунал*, Галавит*, Эрбисол, Эстифан

Механизмы действия иммуномодуляторов

Бактериальные препараты – содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам наиболее распространенных возбудителей инфекций (как правило респираторных), вызывают образование специфических антител, усиливают фагоцитарную активность макрофагов, стимулируют функцию Т- и В-лимфоцитов

Препараты тимуса – нормализуют количество и функции Т-лимфоцитов, стимулируют продукцию цитокинов

Интерфероны – активируют макрофаги, Т-лимфоциты и клетки-киллеры – противовирусное и противоопухолевое действие

Интерлейкины – стимулируют рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, активируют клетки-киллеры

Колониестимулирующие факторы – стимулируют лейкопоз

Интерфероногены – индуцируют выработку эндогенных интерферонов

Механизмы действия иммуномодуляторов

Иммуноглобулины – являются антителами против возбудителей инфекционных заболеваний

(Интраглобин – неспецифический, Цитотект – против цитомегаловируса, Неогепатект – против вируса гепатита В)

Синтетические средства - стимулируют фагоцитарную активность макрофагов, усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, стимулируют антителообразование

Показания к применению иммуномодуляторов

В составе комплексной терапии

Иммунодефицитных состояний

Хронических инфекций

Злокачественных опухолей

Антиаллергические средства

1. Антилибераторы гистамина (средства, препятствующие высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов)

- *глюкокортикоиды* – Преднизолон* и др.
- *стабилизаторы мембран тучных клеток* – Кромоглициевая кислота* (кромолин-натрия, Недокромил), Кетотифен*
- *адреномиметики* – Адреналин* и др.
- *производные ксантина* – Эуфиллин* и др.

1 генерации	2 генерации
Трициклические dibenzoxepines	
Доксепин	Олопатадин*
Alkylamines	
Хлорфенирамин, Бромфенирамин	Активастин
Piperazines	
Гидроксизин*, Циклизин, Меклизин	Цетиризин*, Левоцетиризин*
Piperidines	
Ципрогептадин	Лоратадин*, Дезлоратадин* Фексофенадин* Кетотифен*
Тетрагидрокарболины Мебгидролин*	Другие Азеластин* Эмедастин* Эпинастин*
Etanalamines Дифенгидрамин*, Клемастин*	
Ethylenediamines Хлоропирамин*, Пириламина малеат	
Phenothiazines Прометазин*	
Derivatives of xincyclidine Хифенадин*	

3. Ингибиторы лейкотриенов

Блокаторы ЛТ-рецепторов: Монтелукаст*, Зафирлукаст

Ингибиторы 5-ЛОГ: Зилеутон

4. Анти-IgE моноклональные антитела

Омализумаб*

5. Средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций

Глюкокортикостероиды (противошоковое действие)

Бронхолитики, Адреномиметики

Антиаллергические средства

Препараты для лечения аллергических реакций замедленного типа:

1. Средства, подавляющие иммуногенез:

- иммунодепрессанты**

2. Средства, уменьшающие повреждение тканей

- глюкокортикоиды**

- НПВС**