**Лекция №** **1**

**Тема «**Иммунотропные средства»

**План лекции:**

1) Функции клеточного иммунитета.

2) Характеристика иммунодепрессантов.

3) «Малые иммунодепрессанты».

4) «Большие иммунодепрессанты».

5) Характеристика иммуномодуляторов.

6) Препараты тимуса.

7) Глюкокортикоиды.

8) Препараты бактериального происхождения.

В развитии реакций клеточного иммунитета основное значение принадлежит лимфоцитам. Благодаря большому количеству специальных рецепторов (порядка 108), лимфоциты очень точно распознают множество антигенов и обеспечивают специфический ответ иммунной системы. Важ­ную роль в запуске кооперативного ответа иммунокомпетентных клеток играет особый медиатор интерлейкин-1 (ИЛ-1), продуцируемый антигенпредставляющими клетками (в том числе моноцитами-макрофагами в процессе фагоцитоза и обра­ботки антигена). ИЛ-1 активирует Т-помощников (хелперов), которые начинают вырабатывать специфические цитокины, лимфокины, главным образом интерлейкин-2 (ИЛ-2) — основ­ной медиатор иммунной системы, участвующий во всех фазах иммунного ответа, а также гамма-интерферон и др. Под влиянием ИЛ-2 происходит усиленная пролиферация исходных Тлф, образование специфических клонов этих кле­ток, в первую очередь Т-киллеров, обладающих высокой цитотоксичностью в отношении своих измененных и чужерод­ных клеток, а также Т-супрессоров, Т-помощников и др. ИЛ-2 способствует также пролиферации Влф, из которых образуют­ся плазматические клетки, вырабатывающие антитела (имму­ноглобулины) разных типов (М, G, A, D, Е). Последующее взаимодействие антигенов (циркулирующих в крови или тка­невых) с иммуноглобулинами часто приводит к повреждению тканей разного характера (от обратимых функциональных из­менений до хронического воспалительного процесса, лизиса и некроза) и возникновению аутоиммунных заболеваний.

**Иммунодепрессанты** (иммуносупрессоры) применяются в качестве средств патогенетической терапии тяжелых проявле­ний гипериммунных реакций, связанных с клеточным иммунитетом. Основная область их использования это ле­чение ревматических заболеваний (коллагенозов), ревмато­идного артрита, системной красной волчанки, узелкового периартериита, склеродермии; иммунных поражений ЦНС, по­чек и других аутоиммунных заболеваний; ряд препаратов применяется в хирургии для профилактики отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей. Действие иммунодепрессивных препаратов направлено на ключевые этапы клеточного иммунного ответа замедленного типа, поэтому они дают ощутимый терапевтический эффект. Различают **«малые иммунодепрессанты»,** которыеоказывают умеренное иммунодепрессивное действие, это препараты: а) хин***гамин (хлорохин);***б) препараты золота *(****кризанол, ауранофин***и др.);

в) ***пеницилламин (купренил).***

**«Боль­шие иммунодепрессанты»** обладают более сильным иммунодепрессивным эффектом, сюда относятся: а) цитостатики ***азатиоприн (имуран), метотрексат, циклофосфамид (циклофосфан);*** **б) *циклоспорин (сандиммун);*** в) глюкокортикоиды *(****преднизолон*** и др.); г) антилимфоцитарные глобулины (антитела) ***ортоклон (муромонаб)***и др.

Иммунодепрессанты весьма токсичны и используются лишь при гипериммунных реакциях (различных аутоиммун­ных заболеваниях и др.) с тяжелым и средней тяжести течени­ем, когда возможности иной терапии исчерпаны, а риск прогрессирования болезни превосходит риск иммуносупрессии. Назначение иммунодепрессантов производится только специ­алистом в соответствующей области медицины.

**«Малые иммунодепрессанты».** Х*ингамин* (противомалярийный препарат), *препараты золота, пеницилламин* относятся к *средствам ба­зисной терапии коллагенозов;* их применяют главным образом для лечения ревматоидного артрита. Хингамином и препара­тами золота успешно лечат также системную красную волчан­ку и некоторые другие коллагенозы. Высокая эффективность препаратов при вялотекущих хронических воспалительных заболеваниях соединительной ткани аутоиммунной природы (коллагенозах) определяется их способностью подавлять: а) клеточный и гуморальный иммунный ответ на разных эта­пах; б) воспалительный процесс преимущественно в фазе пролиферации. ***Хингамин***стабилизирует лизосомальные и клеточные мембраны, подавляет фагоцитарную функцию макрофагов, уменьшает секрецию ИЛ-1 макрофагами и ИЛ-2 Тлф-помощниками, угнетает пролиферацию Тлф, а также клеток соеди­нительной ткани в ревматических очагах, нарушает образова­ние коллагена. При применении *препаратов золота (кризанол, ауранофин)* отмечено, что частицы золота откладываются в ревматоидной ткани суставов, тормозят функцию макрофа­гов (фагоцитоз и хемотаксис), значительно снижают содержа­ние иммуноглобулинов и ревматоидного фактора в плазме и уменьшают повреждающее действие последних на ткани суставов. При ревматоидном артрите *хингамин* несколько уступает по эффективности препаратам золота и пеницилламину, но он менее токсичен и применяется при широком спектре рев­матических заболеваний. Назначают хингамин внутрь в таб­летках. Терапевтический эффект развивается через 10—12 не­дель ежедневного приема; лечение должно быть длитель­ным (не менее 6 месяцев, обычно 1-2 года). ***Пеницилламин*** способен прямо взаимодействовать с ревматоидным фактором и разрушать его; кроме того, он на­рушает созревание коллагена, замедляет пролиферацию Тлф. Пеницилламин образует комплексы с двухвалентными метал­лами (медь, железо, цинк, марганец и др.). Комплекс с медью нейтрализует активные радикалы кислорода, поддерживаю­щие аутоиммунные процессы и воспаление. Многое в меха­низме иммунодепрессивного и противовоспалительного дей­ствия препаратов остается неясным. *Пеницилламин* одно из наиболее активных базисных средств терапии ревматоидного артрита. Наилучшие резуль­таты отмечены у больных с высокой скоростью синтеза кол­лагена и повышенным уровнем специфических антител в плазме. Назначается внутрь в капсулах по индивидуальным схемам; эффект достигает терапевтического пика спустя 9—15 месяцев. Пеницилламин относится к токсичным препара­там — может вызывать нарушение вкуса, тошноту, рвоту, по­нос, зуд, покраснение кожи, повышение температуры, наруше­ние функции почек Лечение ревматоидного артрита *препаратами золота* наи­более показано больным молодого возраста в ранней стадии болезни. **Кризанол** вводят внутримышечно 1 раз в неделю; ауранофин назначают внутрь ежедневно. Отложение частиц золота обнаруживается в ревматоидной ткани суставов, в лим­фатических узлах. Об эффективности лечения можно судить только через 6 месяцев применения этих препаратов. Основ­ное препятствие широкому использованию препаратов золо­та их токсичность, в частности для почек. **«Большие иммунодепрессанты»** применяются для ле­чения тяжелых, не поддающихся лечению другими препара­тами форм ревматоидного артрита, системной красной вол­чанки, других коллагенозов и аутоиммунных заболеваний; некоторые препараты используются для предупреждения ре­акции отторжения трансплантата после пересадки органов. Препараты из группы *цитостатиков {азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид)* блокируют клеточное деление, в том числе Т- и В-лимфоцитов, тормозят синтез белков, вклю­чая антитела.

Эти эффекты достигаются: а) в результате кон­куренции с естественными пурииовыми основаниями ДНК и РНК (азатиоприн) и вытеснением их из биосинтеза; б) в ре­зультате антагонизма по отношению к фолиевой кислоте (метотрексат), принимающей участие в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов; в) «сшивками» спиралей ДНК в клетках (циклофосфан) с нарушением процесса редупликации ДНК и клеточного деления. Влияние препаратов этого ряда на разные этапы клеточного и гуморального иммунных ответов несколько различаются. Лечебный эффект при лечении рев­матических и других аутоиммунных заболеваний развивается довольно медленно и достигает пика спустя *1/2— 2* года от на­чала терапии. Недостатками этих иммунодепрессантов являются: а) общий цитотоксический эффект в от­ношении тканей с высоким темпом физиологической регене­рации они подавляют кроветворение и вызывают лейкопе­нию, тромбоцитопению, анемию; нарушают регенерацию слизистой ЖКТ (изъязвление ЖКТ); б) выраженное подав­ление иммунитета противовирусного, противогрибкового, антибактериального и др. Довольно высока токсичность этих препаратов в отношении печени и почек. *Циклофосфан,* кро­ме того, чаще других препаратов вызывает бесплодие, обра­тимое выпадение волос, тошноту и рвоту. Целесообразно со­четание таких иммунодепрессантов (со снижением дозиро­вок) с нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацином, ортофеном и др.), глюкокортикоидами, хин-гамином. При этом удается добиться лучшей переносимости препаратов. Одновременно отмечается более сильное подав­ление местных иммуновоспалительных процессов в суставах, коже, почках. ***Азатиоприн***наиболее эффективный и менее токсич­ный иммунодепрессант, в большей степени подавляет Т-лимфоциты, чем В-лимфоциты, иногда применяется для подавле­ния реакции отторжения трансплантата (тканевой несовмес­тимости) при пересадке органов. К ***метотрексату*** более чувствительны В-лимфоциты, он сильнее нарушает образова­ние антител, в малых дозах проявляет в большей степени противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессивный. Метотрексат и циклофосфан являются также активными проти­воопухолевыми средствами. ***Циклоспорин (сандимлгун)***считается иммунодепрессантом нового поколения, представляет собой антибиотик цик­лический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Особен­ностью препарата является обратимое и избирательное угне­тение клеточного иммунного ответа на ранних этапах. Он подавляет способность Т-помощников продуцировать ИЛ-2. В результате этого Т-клетки остаются в состоянии покоя, не образуются активные клоны Т-лимфоцитов, в первую оче­редь цитотоксических Т-киллеров, убивающих чужеродные в иммунном отношении клетки пересаженных тканей. В отли­чие от цитостатиков, циклоспорин не подавляет кроветворе­ние, пролиферацию клеток слизистой ЖКТ и других тканей. Применяется в основном для профилактики отторжения трансплантата после пересадки костного мозга, почки, печени, сердца и других органов; возможно использование и при ауто­иммунных заболеваниях. Препарат начинают вводить внутри­венно капельно за 4—12 ч до операции трансплантации (при пересадке костного мозга исходную дозу вводят накануне опе­рации). Продолжают внутривенные инъекции в течение 2 не­дель. Затем переходят на пероральную поддерживающую те­рапию. Дозировки устанавливают индивидуально. Иногда комбинируют с глюкокортикоидами или другими иммунодепрессантами. Циклоспорин обладает довольно высокой нефротоксичностью, может нарушать функцию печени. ***Глюкокортикоиды.***Гормоны надпочечников и их синте­тические аналоги ***(преднизолон, дексаметазон***и др.) обладают выраженным и многосторонним иммунодепрессивным дейст­вием, которое может быть целью применения препаратов или крайне нежелательной и опасной побочной реакцией. Глюкокортикоиды подавляют функцию макрофагов, пролиферацию Т- (в большей степени) и В-лимфоцитов, тормозят их миграцию из мест формирования (тимус, кост­ный мозг) в кровь. Слабее других иммунодепрессантов угне­тают кооперативный иммунный ответ и продукцию ИЛ-2. Снижают цитотоксичность Т-киллеров. В больших дозах по­давляют синтез иммуноглобулинов плазматическими клетка­ми. Глюкокортикоиды обладают мощным и быстроразвивающимся противовоспалительным действием, которое вносит существенный вклад в лечебный эффект при аутоиммунных процессах. Применяют глюкокортикоиды в качестве иммунодепрессантов при ревматоидных и других аутоиммунных заболева­ниях, при пересадке органов и тканей для предупреждения отторжения трансплантата. В качестве средства, блокирующего реакцию отторжения при пересадке почки, разработан и используется в трансплан­тологии препарат **ортоклон (муромонаб),** представляющий со­бой моноклональные антитела, которые избирательно взаи­модействуют с Т-лимфоцитами человека и инактивируют их, вследствие этого предотвращается реакция тканевой несовме­стимости. Получение подобных препаратов достаточно слож­но, и они слишком дороги для того, чтобы рассматривать их как средства широкого применения.

**Иммуномодулирующие средства:** а)препараты тимуса (вилочковой железы) ***тималин,тактивин (Т-активин), вилозен* и др.;** б)синтетические препараты ***левамизол (декарис), диба­зол, бемитил (бемактор)* и др.;** в) препараты бактериального происхождения *продигиозан, рибомунил (бронхомунал)* и др.;г)цитокины, препараты веществ, продуцируемых лим­фоцитами (лимфокины), которые сейчас получают искусст­венным путем (методом генной инженерии), *интерфероны,* из них наибольший интерес для иммунологии представляют:
**гамма-интерферон, интгрлейкин-1 (беталейкин), интерлейкин-2 (пролейкин, алъдеслейкин). Препараты тимуса.** Являясь центральным органом им­мунной системы, тимус вырабатывает несколько пептидных гормонов (порядка 8—10), которые обеспечивают созревание лимфоцитов и регуляцию разных стадий иммунного ответа. Из тимуса получен ряд экстрактивных препаратов (тималин, тактивин, вилозен и др.), содержащих комплексы тимических гормонов. Сейчас начато применение препаратов чистых гор­монов тимуса — алъфа-тимозин, тимопентин и др. При угнете­нии или дисфункции иммунной системы (но не при ее парали­че) препараты тимуса восстанавливают нарушенную деятель­ность подобно стимулирующим гормонам тимуса. Активиру­ются клеточный и Т-зависимый гуморальный иммунитет, фагоцитоз, процессы регенерации тканей и кроветворения. **Тималин и т-активин** назначают при состояниях и заболе­ваниях, обусловленных первичным или вторичным дефици­том иммунитета, в том числе при лечении остеомиелитов, хронического сепсиса, ожоговой болезни, трофических язв, пролежней, лучевых поражений (некрозов) тканей, хрониче­ских вялотекущих вирусных, грибковых, микробных инфек­ций и т. п. Показаны они и для профилактики инфекционных осложнений в посттравматическом и послеоперационном пе­риодах, в процессе проведения лучевой терапии и химиотера­пии опухолей. Тималин вводят внутримышечно по 10—30 мг, курс лечения 5—20 дней. Тактивин более активный препарат, его вводят подкожно по 0,1—0,2 мг в день или через день. Ви­лозен применяется при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей (ринитах, синуситах) местно в виде зака­пываний в нос или интраназальных ингаляций. Препараты тимуса не обладают антигенными свойствами, но у некоторых людей могут давать аллергические реакции.

**Препараты бактериального происхождения** относятся к числу неспецифических иммуномодуляторов. ***Продигиозан* (**очи­щенный полисахарид бактериальных мембран) и ***рибомунил*** (смесь титрованных рибосом и протеогликанов мембран бакте­рий) стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет, усиливают синтез интерферонов, повышают неспецифиче­скую резистентность организма. Увеличивают эффективность противомикробной терапии, в связи с чем используются при лечении инфекций у больных со сниженным иммунитетом (пневмонии, бронхиты, риниты, синуситы, остеомиелит, гной­но-некротические процессы и т. п.). Вводят продигиозан внут­римышечно 1 раз в 3—5 дней; рибомунил назначают внутрь по 3 таблетки или в виде гранул, предварительно растворенных в воде (1 пакетик), 1 раз утром натощак курсом по схеме. **Интерфероны (альфа-, бета-, гамма-)**  - противовирусные средства. Из них гамма-интерферон от­личается меньшим влиянием на течение вирусной инфекции и значительной ролью в тонкой регуляции иммунных ответов. Он является лимфокином и вырабатывается Т- лимфоцитами, стимулированными специфическими антигенами. Гамма-ин­терферон оказывает многогранное модулирующее влияние на клетки иммунной системы: повышает фагоцитарную актив­ность макрофагов, усиливает действие Т-киллеров на инфи­цированные, поврежденные и опухолевые клетки; модулирует антителообразование; стимулирует выработку ряда белков, обеспечивающих противовирусное состояние клеток, останав­ливающих синтез ДНК и пролиферацию опухолевых и других клеток и т. д. Механизм действия интерферонов продолжает изучаться. Применяется гамма-интерферон ***(имукин)***для лечения различных онкологических заболеваний, ревматоидного ар­трита, системной красной волчанки и других коллагенозов; при хронических вирусных (в том числе при гепатите В и D), грибковых и других инфекциях. Побочными эффектами являются кратковременное повышение температуры тела через 1—2 ч после внутривенного введения, кожные сыпи. В качестве иммуномодуляторов иногда используются ин­дукторы интерферонов *(****неовир***и др. — «Противовирусные средства»), усиливающие выработку эндогенных интерферо­нов (в основном альфа- и бета-типов) клетками организма. В стадии клинического изучения при врожденных и при­обретенных иммунодефицитных состояниях, а также при лечении злокачественных опухолей находятся рекомбинантные интерлейкин-1 *(беталейкин),* интерлейкин-2 *(пролейкин)* и ряд других медиаторов иммунной системы. Беталей­кин уже сейчас с успехом применяется для поддержания механизмов иммунной защиты организма в хирургической практике, при химио- и радиотерапии опухолей. Показания к применению иммуюмодулирующих средств:1) хронические вялотекущие и рецидивирующие вирус­ные, грибковые и бактериальные янфекции (тималин, левамизол, бемитил, продигиозан, ингерфероны). Терапия на­правлена на усиление Т-зависимого гуморального иммуните­та при его дефиците;***2)***злокачественные опухоли и опухолеподобные забо­левания крови (тималин, левамизол, гамма- и иногда аль­фа-интерферон). Цель применения препаратов — восстано­вить Т-киллерную систему иммунного «надзора», предназначены для борьбы с метастизированием и профилактики рецидивов заболевания;***3)***ревматоидный артрит и другие коллагенозы (левами­зол, тималин, гамма-интерферон). Применение иммуномодуляторов представляет собой новый подход к лечению этих за­болеваний и является альтернативой назначения иммунодепрессантов (иногда их используют в чередующемся режиме).Иммуномодулирующим действием обладают некоторые препараты растительного происхождения: из эхинацеи пур­пурной (**настойка эхинацеи, иммунал**), **из корня солодки** (сироп), из микроводоросли — **спируллины (спируллин-вел, сплат** и др.), а также растительные адаптогены — препараты **женьшеня, элеутерококка, золотого корня**. Они активируют преимущественно клеточный иммунитет, стимулируют фа­гоцитарную функцию макрофагов, способствуют высвобож­дению интерферонов, повышают неспецифическую резистентность организма. Применяются для профилактики и лечения (в составе комбинированной терапии) простудных заболеваний, гриппа, инфекционно-воспалительных процес­сов в носоглотке и ротовой полости и т. п. Разработка иммуномодуляторов различного типа с прицель­ным действием на разные этапы физиологического иммун­ного ответа и неспецифическую резистентность организ­ма — одно из важнейших и наиболее прогрессивных направ­лений фармакологии. Пока же набор средств, регулирующих иммунитет, и опыт их клинического применения ограничены и тактика применения препаратов продолжает уточняться.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Какие клетки в организме человека отвечают за иммунитет?

2.При каких заболеваниях необходимо не повышать, а понижать иммунитет больного?

3.Чем отличаются «малые» иммунодепрессанты от «больших»?

4.Какие противовирусные препараты применяют для повышения иммунитета?

5.Какие лекарственные растения обладают иммуномодулирующим действием?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Иммунотропные средства».