



ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Преподаватель:
Ахаминова Фатима
Владимировна

Понятие об иммуномодуляторах

Сохранение постоянства внутренней среды организма



Факторы врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, НК-и Т-НК-лимфоциты) и приобретенного (Т- и В-клетки).



распознавания и элиминации



ЭНДОГЕННО ВОЗНИКАЮЩИХ
(клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки и т.д.),



ЭКЗОГЕННО ПРОНИКАЮЩИХ
(микробы)

При нарушении количества и функциональной активности клеток иммунной системы развиваются заболевания иммунитета: иммунодефициты, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные процессы, лечение которых осуществляется с помощью комплекса методов иммунотерапии, одним из которых является применение иммуностропных лекарственных препаратов.

Иммунотропные лекарственные препараты это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему человека (иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты)

Иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Классификация иммуномодуляторов

Экзогенные, эндогенные и химически чистые

- 1. микробные**
- 2. тимические**
- 3. костномозговые**
- 4. цитокины**
- 5. нуклеиновые кислоты**
- 6. растительные**
- 7. химически чистые**

Классификация иммуномодуляторов

- Главными активаторами врожденного и индукторами приобретенного иммунитета в организме человека и высших животных являются антигены микробных клеток, с которых и начались поиски, изучение и создание иммуностропных препаратов (**экзогенные препараты**).
- Формирование иммунного ответа происходит под контролем ряда иммунорегуляторных молекул. Поэтому другим направлением в разработке иммуностропных лекарственных препаратов явился поиск, выделение и изучение комплекса тех веществ и молекул, которые синтезируются в организме при развитии иммунного ответа и которые осуществляют его регуляцию (**эндогенные препараты**).

Иммуномодуляторы микробного происхождения

Первый препарат - вакцина БЦЖ,

1. первое поколение - пирогенал и продигиозан - полисахариды бактериального происхождения. - пирогенность - применяются редко.
2. второе поколение - лизаты (**Бронхо-мунал**, **ИРС-19**, **Имудон**, **Бронхо-Ваксом**) и рибосомы (**Рибомунил**) бактерий, возбудителей респираторных инфекций *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др. - двойное назначение специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее).
3. третье поколение - **Ликопид**, - состоит из природного дисахарида – глюкозаминилмурамила и присоединенному к нему синтетического дипептида – L-аланил-D-изоглутамина. **Ромуртид**
- Мурамилпептид + стеариновая кислота

Иммуномодуляторы микробного происхождения

- усиливают функциональные свойства фагоцитов (фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных МО),
- повышают продукцию провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета.
- увеличивают продукцию антител,
- активируют образование антигенспецифических Т-хелперов и Т-киллеров.

ЛИКОЛИПИД

- синтетический аналог мембранных фракций практически всех бактерий



Функции

- ❖ поглощение и киллинг микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода;
- ❖ киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных);
- ❖ экспрессия HLA-DR антигенов;
- ❖ синтез цитокинов (ИЛ-1, ФНО, колониестимулирующих факторов).

ИРС19

- смесь лизатов 19 штаммов бактерий.
- Состав обновляется регулярно в течение 3-5 лет.
- Повышает уровень секреторного иммуноглобулина А, фагоцитоз, усиливает выработку лизоцима, интерферона (**разрешен у детей с 3-мес.**)
- В острой стадии заболевания применяется - 5 раз в день до исчезновения симптомов. Затем можно перейти на обучающую дозу.

ИМУДОН –

содержит 13 штаммов лизатов микроорганизмов:



Streptococcus pyogenes group A, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus sanguis, Staphylococcus aureus subsp. aureus, Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae, Corynebacterium pseudodiphtheriticum, Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum, Candida albicans, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis

Активирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима, интерферона и секреторного иммуноглобулина А в слюне.

На время выработки секреторных антител уходит от 10 до 20 дней. Поэтому от начала применения топического бактериального лизата максимальное нарастание фракции секреторных антител, комплемента, лизоцима наступает на 10 сутки. И будет продолжаться еще в течение 3-х месяцев.

Профилактика 2 раза в году – в середине августа и затем 2 курс профилактики проводить в начале декабря

ТИМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Первое поколение** - Родоначальник в России – **Тактивин** - комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота.
- Комплекс тимических пептидов - **Тималин, Тимактид** и др.,
- Экстракты тимуса – **Тимостимулин и Вилозен**.
Клиническая эффективность высока, но у них есть один недостаток: - неразделенная смесь биологически активных пептидов, достаточно трудно поддающихся стандартизации.
- **Препараты II и III поколений** – синтетические аналоги природных гормонов тимуса или их фрагментов, обладающих биологической активностью. На основе одного из фрагментов, активного центра тимопоэтина, был создан **Тимопептин** и синтетический гексапептид - **Иммунофан**.

Иммунофан



Создан в ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ.

Синтетическое производное тимопоэтина (аргинил – α-аспартил – лизил – валил – тирозил – аргинин), обладающее тимической активностью.

- стимулирует выработку ИЛ-2, регулирует синтез ФНО, способствует восстановлению продукции тимулина.
- иммуномодулирующее действие (прямое и опосредованное) практически на все иммунокомпетентные клетки

ТИМОГЕН

L-глутамил, L-триптофан



Фармакологическое действие синтетического тимусного дипептида **Тимогена** - повышение уровня циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопоэтина, что ведет к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты. повышает уровень иммуноглобулина в слюне и в полости носа

ПРЕПАРАТЫ КОСТНО-МОЗГОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- Родоначальник - **МИЕЛОПИД** - комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов – миелопептидов (МП).
- Различные МП влияют на разные звенья иммунной системы:
 - **МП-1** – повышает функциональную активность Т-хелперов;
 - **МП-2** – подавляет пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижает способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции;
 - **МП-3** – стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов
 - **МП-4** – оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток
- препарат **“Серамил”**, обладает антибактериальным действием
- препарат **“Бивален”** – противоопухолевым эффектом.

Фармакологическое действие Миелопида

- Мишенью этого препарата считаются В-лимфоциты.
- При нарушении иммуно- или гемопоэза введение Миелопида ведет к усилению общей митотической активности клеток костного мозга и направлению их дифференцировки в сторону зрелых В-лимфоцитов
- Повышает синтез антител и функциональную активность макрофагов

ЦИТОКИНЫ

- **Эндогенные иммунорегуляторные молекулы - основа для создания**
- **Естественных - ЛЕЙКИНФЕРОН и СУПЕРЛИМФ**
- **Рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов – БЕТА-ЛЕЙКИН, РОНКОЛЕЙКИН и ЛЕЙКОМАКС (молграмостим).**

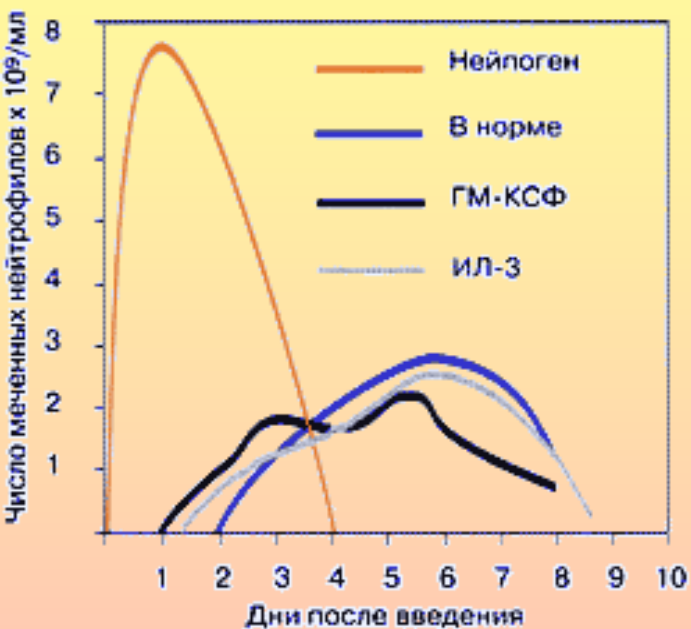
ЦИТОКИНЫ

□ Для цитокиновых препаратов естественного происхождения, содержащих достаточно большой набор цитокинов воспаления и первой фазы иммунного ответа, характерно многогранное воздействие на организм человека. Эти препараты действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и иммунном ответе

ЦИТОКИНЫ

- **Лейкинферон** представляет собой комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа в их естественном соотношении. Препарат содержит интерлейкин-1 (ИЛ), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор ингибции макрофагов (MIF), фактор некроза опухоли_α (ФНО), комплекс интерферонов-α.
- **Суперлимф** представляет собой комплекс естественных цитокинов. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, MIF, трансформирующий фактор роста-β.
- **Ронколейкин** является лекарственной формой рекомбинантного ИЛ-2, являющегося одним из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека
- **Беталейкин** является лекарственной формой рекомбинантного ИЛ-1β, играющего важную роль в активации факторов врожденного иммунитета, развитии воспаления и первых этапов иммунного ответа.

НЕЙПОГЕН (филиграстим Г-КФС) рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор



5 показания к применению:

- острый миелобластный лейкоз
- нейтропения индуцированная химиотерапией
- трансплантация костного мозга
- мобилизация клеток предшественниц гемопоэза из периферической крови
- тяжелая хроническая нейтропения

Нейптоген

❖ вызывает быстрое, дозозависимое увеличение числа нейтрофилов в циркулирующей крови:

- укорочения времени созревания нейтрофилов
- увеличения числа делений клеток-предшественниц гранулопоэза
- ускорения выхода нейтрофилов в периферическую кровь

❖ усиливает функции зрелых нейтрофилов:

- а) хемотаксис и фагоцитоз
- б) проникновение в ткани

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

Низкомолекулярные - ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих иммуотропной активностью. Родоначальник - **левамизол (Декарис)** – *фенилимидотиазол*, противоглистное средство - иммуностимулирующие свойства.

Галавит – производное фталгидразида. - наличие не только иммуномодулирующих, но и выраженных противовоспалительных свойств.

три синтетических олигопептида:

Гепон, Глутоксим и Аллоферон



ГАЛАВИТ

Действует на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета:

- повышает уровень иммуноглобулинов класса G
- Регулирует пролиферативную активность НК-клеток;
- Стимулирует синтез альфа- и гамма-интерферона;
- Регулирует пролиферативную функцию Т-лимфоцитов;
- Повышает неспецифическую защиту организма.
- Регулирует синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) и лимфоцитами (ИЛ-2);
- Стимулирует бактерицидную активность нейтрофилов крови, усиливает фагоцитоз;
- Регулирует репарацию тканей, уменьшает образование рубцов при заживлении;

ГЕПОН — олигопептид, состоящий из 14

аминокислот: Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu

- повышает функциональную активность фибробластов и эпителиоцитов, - устойчивость к инфицированию и повышает способность эпителиальных покровов к регенерации.
- легко всасывается через эпителий, эффективно воздействуя на местную защиту против бактерий, вирусов и грибов.
- тормозит репликацию вируса в инфицированных клетках.
- эффективен и при острых воспалительных процессах - предотвращает переход в хроническое.
- примочки или инстиляции 0,04% раствором Гепона. Сразу после курса терапии исчезают признаки воспаления, споры и мицелий гриба со слизистой почти у всех наблюдаемых пациентов с сохранением эффекта и через месяц после лечения.

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

❖ Направленный химический синтез –
“ПОЛИОКСИДОНИЙ”. -N-оксидированное
производное полиэгиленпиперазина с ММ
около 100 kD.

Спектр действия на организм:

- иммуномодулирующее,
- детоксицирующее,
- антиоксидантное и
- мембрано-протекторное

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

Действие Полиоксидония:

- повышение способности нейтрофилов захватывать и убивать поглощенный *Staphylococcus aureus* (как здоровых доноров, так и больных хронической гранулематозной болезнью);
- эффект на продукцию провоспалительных цитокинов МНФК - понижением повышенных и повышением пониженных уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО;
- усиление цитотоксической активности НК-клеток, особенно при ее исходно пониженном уровне;
- активация резидентных макрофагов РЭС, - быстрой элиминации из организма чужеродных частиц;
- повышение естественной резистентности организма к бактериальным и вирусным инфекциям;
- усиление антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения

ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

Интерфероны и индукторы интерферонов

- фармакологическое свойство -
противовирусный эффект
- однако интерфероны как составная
часть общей цитокиновой сети
организма являются
иммунорегуляторными молекулами,
оказывающими действие на все клетки
иммунной системы

Интерферон-а

Интерферон-γ

Стимуляция

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• выработка противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-а и др.)• экспрессия АГ НСА I класса• функций МФ | <ul style="list-style-type: none">• дифференцировка В-лимфоцитов• экспрессия АГ НСА II класса• всех функций МФ и НФ• продукции преимущественно Т-хелперов I типа |
|---|---|

Интерфероны и индукторы интерферонов

- при хронической вирусной инфекции наблюдается глубокое угнетение синтеза ИФН- α и γ ,
- у больных с аутоиммунными заболеваниями нередко подавлена продукция ИФН- α
- у онкологических больных — ИФН- γ

стимулируют образование
эндогенного интерферона

**продигиозан,
полудан, арбидол,
глимурид**



Циклоферон

- индуцирует высокие титры гамма-ИФН в органах и тканях (слизистая тонкого отдела кишечника, селезенка, печень, легкие),
- активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов, преодолевает ГЭБ.
- активирует Т-лимфоциты и НК-клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров.
- эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ, вируса папилломы и др.
- Обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сутки), снижая инфекционность вирусного потомства, - образование дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций.

Благодарим за внимание!