***Содержание***

Введение

Глава 1. Главные представления об иммуносупрессивных препаратах

1.1 Сущность иммуносупрессивных препаратов

1.2 Развитие иммуносупрессивных иммунобиологических препаратов

1.3 Иммуносупрессивная терапия

Глава 2. Основные группы иммуносупрессивных препаратов

2.1 Классификация иммуносупрессивных препаратов

2.2 Иммуносупрессанты и механизм их действия

2.2.1 Алкилирующие агенты

2.2.2 Антиметаболиты

2.2.3 Глюкокортикоды

2.2.4 Антибиотики с иммунодепрессивными свойствами

2.2.5 Препараты антител

Заключение

Список использованной литературы

# ***Введение***

Иммунология (от иммунитет и logos - слово, учение), наука о защитных свойствах организма, его иммунитете. Практическая (клиническая) иммунология использует иммунологические реакции для профилактики, диагностики и лечения ряда заболеваний. Возникновение иммунологии как самостоятельной науки связано с именами Л. Пастера, П. Эрлиха, И.И. Мечникова.

Иммунитет (от лат. immunitas - освобождение, избавление), способность живых существ, противостоять действию повреждающих агентов, сохраняя свою целостность и биологическую индивидуальность; защитная реакция организма.

Активное вмешательство в работу иммунной системы, изыскание путей ее стимуляции или супрессии не только в целом, но и отдельных клеточных популяций, лечение патологически измененной иммунной системы, исправление дефектов ее функционирования входит в задачи иммунокоррекции. Иммунокоррекция рассматривается как первый этап развития иммунофармакологии - создания лекарств и способов лечения патологии иммунной системы.

Актуальность темы исследования в том, что сегодня все большее внимание уделяется препаратам, оказывающим иммуносупрессивное воздействие. Все большее количество иммуносупрессивных препаратов предлагаются для рассмотрения и для использования в клинической практике не только при пересадке органов и тканей, но и с целью лечения различных аутоиммунных заболеваний.

Иммунотропные препараты принято подразделять на иммунодепрессанты (иммуносупрессивные препараты) и иммуностимулирующие препараты.

Иммуносупрессивные препараты - это вещества, подавляющие активность иммунных процессов. Другими словами, классы лекарственных препаратов, применяемых для обеспечения искусственной иммуносупрессии (искусственного угнетения иммунитета).

К числу иммуносупрессоров относятся различные классы химических соединений (гликокортикоиды, антиметаболиты, алкилирующие соединения и т.д.). Искусственная иммуносупрессия как метод лечения применяется прежде всего при трансплантации органов и тканей, таких, как почки, сердце, печень, лёгкие, костный мозг.

Кроме того, искусственная иммуносупрессия применяется при лечении аутоиммунных заболеваний. Препараты оказывают влияние на различные звенья иммуногенеза, в силу чего проявляют различную эффективность при лечении иммунных состояний и заболеваний.

Объект исследования - иммуносупрессивные иммунобиологические препараты.

Предмет исследования - иммносупрессинвые препараты и механизмы их действия.

Цель исследования - изучить механизм действия иммуносупрессивных препаратов.

Для достижения цели исследования необходимо решить следующие задачи:

) рассмотреть теоретические основы об иммуносупрессивных препаратах (изучить сущность и развитие препаратов);

) изучить основные группы иммуносупрессинвых препаратов (классификация, механизм действия);

# ***Глава 1. Главные представления об иммуносупрессивных препаратах***

# ***1.1 Сущность иммуносупрессивных препаратов***

Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты) - препараты, подавляющие активность иммунных процессов.

Все средства, применяемые для воздействия на иммунную систему, известны как иммунобиологические препараты.

В определенных условиях иммунные механизмы, играющие важную роль в защите организма от различных вредных воздействий, могут быть причиной нежелательных реакций. Так, отторжение пересаженных тканей и органов связано с иммунологической несовместимостью. При тканевой несовместимости организм вырабатывает к антигенам чужеродной ткани антитела, которые совместно с лимфоидными клетками вызывают ее повреждение и гибель. Другой случай - аутоиммунные заболевания, когда из-за врожденных дефектов иммунная система начинает реагировать на "свое” как на "чужое”. Начинается саморазрушение организма. В этих случаях также приходится прибегать к помощи иммунодепрессантов. Имеются также данные, что некоторые заболевания (системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура, узелковый периартериит, аутоиммунный гломерулонефрит, неспецифический язвенный колит, ревматизм и др.) могут рассматриваться как аутоиммунные процессы, возникающие в результате высвобождения содержащихся в организме специфических антигенов. И, наконец, аллергические реакции, вызванные неадекватным, сверхсильным иммунным ответом на антиген (в данном случае аллерген). Применение препаратов в этих случаях позволяет ослабить аллергические реакции, смягчить их проявления - зуд, отеки, воспаление.

В нормальных условиях антигены находятся в связанном состоянии и иммунопатологических реакций не вызывают. В связи с указанными причинами большое значение получил поиск лекарств, тормозящих иммуногенез, подавляющих продукцию антител [9, С.450].

Поскольку антитела вырабатываются лимфоцитами и плазматическими клетками, иммунодепрессивное действие могут оказывать различные химические соединения, подавляющие пролиферативные процессы в лимфоидных (иммунокомпетентных) тканях и угнетающие биосинтез нуклеиновых кислот. Иммунодепрессивной активностью обладают вещества различных фармакологических групп, в том числе кортикотропин и кортикостероиды. Поэтому можно предположить, что все вещества, оказывающие отрицательное влияние на развитие и функции таких клеток, будут обладать активностью иммуносупрессоров.

Особенно сильной иммуносупрессивной активностью отличаются цитостатические вещества - препараты, применяемые в качестве противоопухолевых средств (циклофосфан, хлорбутин, тиофосфамид, проспидин); к ним же относятся антиметаболиты (6-меркаптопурин, 5-фторурацил) и некоторые антибиотики (актиномицин). Препараты этих групп применяются в настоящее время как иммунодепрессанты. Специальным иммунодепрессивным препаратом является азатиоприм, который по строению и действию близок к цитостатическому препарату 6-меркаптопурину.

Иммунодепрессивные препараты весьма эффективны при применении с целью преодоления тканевой несовместимости и лечения аутоиммунных заболеваний. Однако существующие в настоящее время препараты не обладают достаточной избирательностью действия, их применение сопровождается выраженными побочными действиями. Они могут оказать угнетающее влияние на кроветворение, вызвать лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, активацию вторичной инфекции, способствовать развитию септицемии, а при длительном применении - развитию злокачественных новообразований. Возможно подавление продукции интерферона, понижение общих защитных функций организма. Иммунодепрессанты должны применяться по строгим показаниям.

# ***1.2 Развитие иммуносупрессивных иммунобиологических препаратов***

Широкий класс веществ был исследован с целью выявления и оценки иммуносупрессивной активности. Главным стимулом в этой работе явилась необходимость подбора оптимальной схемы подавления отторжения трансплантата, а также приживления пересаженного костного мозга. Кроме того, основным побочным эффектом противоопухолевой терапии является снижение сопротивляемости организма инфекциям. Таким образом, большое число препаратов, первоначально использовавшихся как противоопухолевые, были исследованы как потенциальные иммунодепрессанты и в качестве таковых применены в клинике. Препарат, клинически используемый для подавления иммунных реакций, в идеале должен отвечать пяти требованиям.

. Интервал между токсическим и терапевтическим эффектом препарата должен быть достаточно большим.

. Препарат должен обладать избирательным действием на лимфоциты и не вызывать повреждения других клеток организма.

. Действие препарата (если возможно) должно быть направлено только на клетки, принимающие специфическое участие в конкретном иммунном процессе.

. Препарат должен вводиться в течение ограниченного периода времени до тех пор, пока иммунные процессы не воспримут чужеродный антиген как часть "своего". После этого возможно уменьшение дозы, а затем и отмена препарата, если организм способен поддерживать собственную иммунную защиту от инфекций.

. Он должен быть эффективным и против уже резвившихся иммунных процессов [11, С.4].

иммунотропный препарат иммуносупрессант клинический

В 50-е годы иммуносупрессивные препараты были ограничены, прежде всего, азатиоприном и кортикостероидами. В 60-е годы к ним добавились антилимфоцитарная сыворотка и антитимоцитарный иммуноглобулин. Далее, в 70-е годы произошел настоящий прорыв, когда были предложены первые препараты второго поколения иммуносупрессоров: циклоспорин и др

Внедрение цитотоксических препаратов и антиметаболитов в 50-х годах привело к ряду исследований их влияния на иммунный ответ. Поскольку многие из этих препаратов внедрялись с целью контроля пролиферации неопластических клеток, наиболее разумным представлялось изучение их действия на эквивалентных пролиферативных процессах иммунного ответа. Многие исследователи предполагали, что действие таких соединений на опухолевые и иммунокомпетентные клетки идентично. В других исследованиях действие подобных агентов на пролиферирующие опухолевые клетки даже не исследовалось, а изучалось на таких обычных биохимических моделях, как крысиная печень или костный мозг цыплят.

Действие препаратов на такие нормальные не пролиферирующие ткани затем экстраполировалось для объяснения влияния на ферментативные системы пролиферирующих раковых клеток и, в конце концов, на иммунный ответ. Многие из изученных соединений влияют одновременно на ряд различных биохимических обменных процессов.

Особым примером может служить ситуация, когда препарат оказывает центральное влияние на пролиферацию лимфоцитов, одновременно обладая противовоспалительными эффектами в отношении периферических проявлений иммунных реакций.

Такие периферические противовоспалительные эффекты отмечены не только для алкилирующих препаратов и тиопуринов, но и для антилимфоцитарного глобулина (АЛГ) [7, С.280].

В настоящее время иммуносупрессанты разделяют на следующие группы:

а) алкилирующие агенты

б) тиопурины

в) антиметаболиты

г) продукты грибков, включая циклоспорин

д) кортикостероиды

е) антилимфоцитарный глобулин АЛГ

# ***1.3 Иммуносупрессивная терапия***

Приняты следующие основные правила проведения иммуносупрессивной терапии:

· достоверность диагноза;

· наличие показаний;

· отсутствие противопоказаний;

· соответствующая квалификация врача;

· согласие больного;

· систематическое наблюдение за больным в процессе лечения.

Конкретными показаниями для иммуносупрессивной терапии названных заболеваний служат их тяжелое, угрожающее жизни или инвалидизирующее течение, особенно при поражении почек и центральной нервной системы, а также при резистентности к продолжительной стероидной терапии, стероидозависимости с необходимостью постоянного приема слишком высоких поддерживающих доз глюкокортикостероидов, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости препаратов.

Иммуносупрессивная терапия позволяет уменьшить суточную дозу глюкокортикостероидов до 10-15 мг преднизолона или даже отказаться от их применения. Дозы иммуносупрессантов должны быть небольшими или умеренными, а лечение - непрерывным и длительным. При достижении ремиссии заболевания больной продолжает прием препарата в минимальной поддерживающей дозе в течение длительного времени (до 2 лет).

Противопоказаниями к назначению иммуносупрессантов служат сопутствующая инфекция, в том числе скрыто протекающая и хроническая очаговая, беременность, лактация, нарушения кроветворения (гемоцитопении).

К числу неблагоприятных побочных эффектов, общих для всех иммуносупрессантов, относятся угнетение функции костного мозга, развитие инфекций, тератогенность, канцерогенность. Исходя из выраженности побочных эффектов рекомендуется следующая последовательность применения иммуносупрессантов: азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид.

Аллергические реакции I типа - анафилактические - связаны с гиперпродукцией IgE в ответ на определенный антиген-аллерген, что обусловлено недостаточной функцией соответствующих Т-супрессоров. Патологические последствия определяются способностью IgE прочно связываться с соответствующими Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов, на мембране которых происходит реакция антиген-антитело, следствием которой является выброс биологически активных веществ из клеток - гистамина, серотонина, гепарина и др. Эти вещества действуют на клетки-мишени гладкой мускулатуры, сосудов и других органов, в которых расположены рецепторы для каждого биологически активного вещества.

Поэтому фармакологическая коррекция иммунопатогенеза при аллергических реакциях I типа достигается применением любых средств, угнетающих иммунный ответ, пролиферацию и дифференцировку антитело-образующих клеток, средств, тормозящих синтез антител, и особенно IgE. В более поздних стадиях развития анафилактических реакций решающим становится применение антигистаминных препаратов.

Аллергические реакции II типа - цитотоксические - связаны с выработкой антител против антигенов, входящих в состав мембраны клеток организма. Патологические последствия обусловлены тем, что происходящая на клеточной мембране реакция антиген-антитело активирует систему комплемента, что ведет к лизису клетки.

Возможности вмешательства в иммунопатогенез при аллергических реакциях II типа также включают антипролиферативные препараты и другие средства угнетения гуморального иммунного ответа. Кроме того, эффективны препараты, ингибирующие процессы активации системы комплемента, ингибиторы ферментов этой системы.

Аллергические реакции III типа - иммунокомплексные - связаны с накоплением в кровяном русле и тканях комплексов антиген-антитело, которые не выводятся из организма из-за их физико-химических особенностей или из-за недостаточности фагоцитирующих клеток. Длительно персистирующие иммунные комплексы могут вызывать ряд патологических последствий, в том числе связанных с активацией системы комплемента.

Предупреждение накопления иммунных комплексов при такого рода патологиях достигается применением иммуносупрессирующих препаратов, угнетающих синтез антител. Кроме того, целесообразно назначение противовоспалительных препаратов и ингибиторов ферментов для купирования воспалительных реакций, индуцированных иммунными комплексами.

Аллергические реакции IV типа - клеточные реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) - отличаются от аллергических реакций первых трех типов основными механизмами иммунопатогенеза. При этом связана сенсибилизация с преимущественной пролиферацией клона Т-лимфоцитов, несущих специфические для данного антигена распознающие рецепторы. Иммунопатологические последствия имеет активизация этих Т-лимфоцитов-эффекторов при повторном контакте с антигеном. Активация сопровождается синтезом и секрецией клеточных медиаторов-лимфокинов, мобилизующих в очаг иммунного воспаления и активирующих макрофаги. В очаге иммунного воспаления происходит повреждение клеток и тканей организма за счет активности Т-эффекторов, Т-киллеров и макрофагов, секретирующих лизосомные ферменты.

Аллергические реакции IV типа уменьшаются антипролиферативными препаратами, способными преимущественно подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, а также препаратами, ингибирующими функции Т-лимфоцитов и макрофагов.

Аутоиммунные процессы - это такие состояния, при которых происходит выработка аутоантител или накопление клона сенсибилизированных лимфоцитов к антигенам собственных тканей организма. Когда аутоиммунные механизмы вызывают нарушения структуры и функций органов и тканей, говорят об аутоиммунной агрессии и аутоиммунных заболеваниях. Возникновение аутоиммунных процессов связано, как правило, с утратой естественной иммунологической толерантности. Отсутствие естественной иммунологической толерантности может быть следствием нарушения функций или соотношений недостаточности Тс или избыточной активности Тх. В иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний основными являются механизмы аллергии II, III и IV типов и их различные сочетания. Поэтому фармакологическая регуляция иммунопатогенеза при аутоиммунных заболеваниях определяется преобладанием типов иммунопатологических механизмов гуморального или клеточного и основной направленностью действия иммуносупрессивных средств.

В любом случае целесообразно применение препаратов с иммуносупрессивным действием, которое обусловлено угнетением пролиферации и дифференцировки аутоагрессивного клона лимфоцитов или возникает в результате ингибиции функций зрелых иммунокомпетентных клеток. При выявлении нарушений функций или соотношений иммунорегуляторных Т-лимфоцитов возникает необходимость избирательной супрессии Т-хелперов или избирательной активации Т-супрессоров. Кроме того, необходимо использовать весь арсенал препаратов, обладающих противовоспалительным действием, ингибиторов ферментов и других средств, направленных на снижение интенсивности эффекторных реакций иммунного воспаления.

Выбор средств иммуносупрессивной терапии и их сочетаний проводится на основе данных клинико-иммунологического обследования больных, с обязательным учетом периода, стадии процесса, степени тяжести и преобладающих иммунопатологических механизмов.

При выборе цитостатика для иммуносупрессии следует учитывать токсичность препарата, так как почти все препараты в дозе, превышающей индивидуальную толерантность, тяжело повреждают костный мозг. Вначале целесообразно назначать средство, действующее на определенную фазу клеточного цикла для подавления деления клеток (синхронизация), а затем в оптимальный период времени независимо от фазы деления применяется активный лимфотропный препарат. При этом можно использовать меньшие дозы выбранных средств и добиться лучшего эффекта. Выбор цитостатического препарата проводится с учетом того, что различные средства обладают разным механизмом действия.

По сравнению с лечением глюкокортикостероидами иммуносупрессивная терапия с помощью цитостатиков имеет некоторые особенности: при подобранной дозе чаще и внезапнее могут возникать более опасные побочные действия и осложнения. Кроме того, это лечение требует большего времени для достижения клинического эффекта. Эта форма лечения относительно нова.

Длительность иммуносупрессивной терапии зависит от многих факторов: характера заболевания, переносимости применяемых препаратов и их побочного действия, успешности лечения и др. Поддерживающая доза должна быть минимальной, хотя и такая тактика нередко ведет к рецидивам заболевания, усилению симптомов или ухудшению общего состояния.

Учитывая характер действия иммуносупрессивных средств, особую осторожность необходимо соблюдать в следующих ситуациях:

наличие инфекции, так как при проведении иммуносупрессивной терапии течение инфекций утяжеляется;

предстоящие оперативные вмешательства (включая трансплантацию почек), риск которых при проведении иммуносупрессивной терапии возрастает;

недостаточная функция костного мозга (опасен цитостатический эффект иммуносупрессоров);

иммунодефициты.

Следует принимать во внимание и возраст больных. У детей и подростков к показаниям подходят более строго из-за возможного мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

Нужно помнить, что при иммуносупрессивной терапии возрастает опасность развития инфекционных осложнений. Опасность представляют вирусные и грибковые инфекции, а также септические процессы. Они развиваются при наличии дефектов в системах клеточного и гуморального ответа при нарушениях лейкопоэза [4, С.118].

# ***Глава 2. Основные группы иммуносупрессивных препаратов***

# ***2.1 Классификация иммуносупрессивных препаратов***

1. Цитостатические средства:

а) алкилирующие препараты

б) антиметаболиты

. Препараты глюкокортикоидов

. Антибиотики с иммуносупрессорной активностью: циклоспорин 4. Препараты антител:

а) препараты поликлональных антител: антитимоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин)

б) препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2

# ***2.2 Иммуносупрессанты и механизм их действия***

# ***2.2.1 Алкилирующие агенты***

Цитостатики оказывают выраженное иммуносупрессорное действие, связанное с их угнетающим влиянием на деление лимфоцитов. Цитостатики не обладают избирательностью действия, и их применение может сопровождаться выраженными побочными явлениями. Они оказывают угнетающее влияние на кроветворение и вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию.

Действие алкилирующих агентов заключается в замещении химических групп в биологически активных молекулах, особенно в нуклеиновых кислотах и ферментах. При замещении алкильными группами в молекуле ДНК действие алкилирующих агентов проявляется как антимитотическое. При этом они нарушают порядок расположения оснований в молекуле ДНК, образуя мостики вдоль различных участков ее спирали или разрушая молекулу. В этом случае повреждается матрица для репликации ДНК и формирования информационной РНК. Простейшим по химической структуре представителем группы препаратов является азотистый иприт, который имеет две реакционноспособные боковые цепи, содержащие атомы хлора. Сходные структуры имеют и другие биологически активные агенты.

Циклофосфамид активное соединение в этой серии и наиболее исследованный модификатор биологических ответов; его различные влияния на субпопуляции лимфоцитов являются основой изучения других соединений [7, С.270].

Циклофосфамид (ЦФ) сам по себе in vitro не обладает цитотоксическим действием, но его метаболиты, образующиеся в печени принадлежат к главным алкилирующим и цитотоксическим веществам. Обнаружено, что многие функции Т-клеток могут быть усилены предварительным введением ЦФ. Во многих изученных системах (опыты на мышах) ответ антител подавляется предварительным введением ЦФ. Никакие другие алкилирующие агенты не обладают столь сильным действием, как ЦФ. В некоторых случаях ЦФ, введенный перед трансплантацией опухоли, приводит к более сильному и длительному цитотоксическому эффекту и повышению противоопухолевого иммунитета. В одном из исследований мыши-опухоленосители, получившие лечение низкими дозами препарата, были способны отторгать трансплантат с 300 минимальными летальными дозами опухолевых клеток вплоть до 31-го дня после введения ЦФ.

# ***2.2.2 Антиметаболиты***

Антиметаболиты - вещества, близкие по химическому строению к биологически активным соединениям и угнетающие их действие. Обладая известным сходством конфигурации и размеров молекулы с молекулой естественного метаболита, антиметаболит способен занимать его место, вытеснять его на определенных стадиях биохимических реакций. Но вследствие некоторых отличий в строении молекулы антиметаболиты не могут обеспечить дальнейшего нормального течения этих реакций, чем и обусловливают изменение процессов обмена.

Важнейшую группу антиметаболитов составляют структурные аналоги витаминов, гормонов и медиаторов.

Так как большинство витаминов является составными частями ферментов, то введение антиметаболита витамина (антивитамина) в организм приводит к образованию неактивного аналога фермента, не способного осуществлять присущие нормальному ферменту функции специфического катализатора. Вследствие этого возникают явления, характерные для дефицита соответствующего витамина.

Антиметаболиты могут применяться в качестве химиотерапевтических препаратов. В ряде случаев, когда течение процессов обмена веществ имеет патологический характер, введение антиметаболитов может способствовать нормализации функций организма. Однако применение антиметаболитов в качестве лекарственных веществ сильно ограничивается тем, что многие из них являются антагонистами метаболитов как микробной клетки, так и клеток организма человека. В таких случаях использование антиметаболитов возможно, если микроорганизм или пораженная ткань обладает способностью избирательно поглощать и накапливать антиметаболиты. Например, можно использовать аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований в качестве канцеростатических веществ, так как ткань опухоли отличается интенсивным обменом веществ, в частности - интенсивным синтезом нуклеиновых кислот, вследствие чего введенный антиметаболит преимущественно поступает именно в опухолевую ткань [7, С.276].

Тиопурины.

Основными из используемых тиопуринов являются 6-меркаптопурин (6-МП) и азатиоприн (АЗ). Эти соединения относятся к аналогам пурина (гуанина). Ранее предполагалось, что они действуют как "ложные основания", включающиеся в ДНК. В действительности они влияют на синтез нуклеиновых кислот через анаболические ферменты пурина. На клеточном уровне эти вещества подавляют синтез белка. Многие исследования посвящены влиянию 6-МП и A3 на Т-клеточный иммунитет in vivo и in vitro. Тиопурины относятся к сильнодействующим противовоспалительным препаратам. По механизму действия является антиметаболитом.

Предполагается, что их противовоспалительное действие связано с подавлением медиаторов, в норме выделяемых гранулоцитами. В то же время ряд экспериментальных работ, выполненных in vitro, свидетельствует о подавление этими препаратами пролиферации лимфоцитов в ответ на специфический антиген или в реакции смешанных лимфоцитов.

Тиопурины изучены на мышах и кроликах, у которых они увеличивают время приживления кожного трансплантата, что сопровождается подавлением пролиферации Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах. Они также активны в отношении гуморального ответа [7, С.279].

Азатиоприн и 6-меркаптопурин in vitro подавляют в лимфоцитах синтез белка, ДНК и РНК. Иммуносупрессорное действие связано с нарушением активности Т-супрессоров и снижением пролиферации В-лимфоцитов. При пероральном применении в стенке кишечника и в лимфоидной ткани азатиоприн метаболизируется с образованием 6-меркаптопурина, затем превращается в 6-тиоинозиновую кислоту, которая кон­курирует с инозиновой кислотой, участвующей в синтезе гуаниловой и аденило-вой кислот. Данный механизм приводит к нарушению синтеза ДНК и блоку ре­дупликации генома клетки в S-фазу клеточного цикла. In vivo оба препарата уменьшают содержание ДНК и РНК в тимусе и селезенке, снижают скорость синтеза IgG и IgM, вызывая падение общего уровня иммуноглобулина. В то же время препараты оказывают лишь слабое влияние на уровень лимфоцитов периферической крови.

Применяется для предупреждения тканевой несовместимости при пересадке органов; для лечения аутоиммунных заболеваний - ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита и др.

# ***2.2.3 Глюкокортикоды***

Кортикостероиды - это гормоны, секретируемые корой надпочечников. Глюкокортикоиды составляют часть регуляторных механизмов, контролирующих реакции воспаления, и находятся в состоянии тонической активности у здоровых млекопитающих. При лечении больных экзогенными стероидами уровень гормонального подавления защитных механизмов возрастает почти до максимального значения. Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов позволяет использовать их при трансплантации органов и тканей для подавления реакции отторжения, а также при различных аутоиммунных заболеваниях. Глюкокортикоиды вызывают как абсолютную, так и относительную Т-лимфоцитопению, то есть угнетают клеточный иммунитет.

Глюкокортикоиды тормозят реакцию отторжения трансплантата, так как подавляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа. ьПри этом гормоны этой группы не изменяют выработку антител В-лимфоцитами, а также образование иммунных комплексов. Глюкокортикоиды угнетают фагоцитоз и переваривающую функцию микрофагов и макрофагов. Кроме того, глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам [1, С.409].

Таким образом, учитывая то, что глюкокортикоиды обладают иммунодепрессивным влиянием, связанным с действием на различные этапы иммунного ответа, становится понятным, почему глюкокортикоиды повышают подверженность организма к различным бактериальным, грибковым, вирусным и паразитарным инфекциям.

Механизм действия глюкокортикоидов на молекулярном уровне до конца не выяснен. Действие глюкокортикоидов на клетки-мишени осуществляется, главным образом, на уровне регуляции транскрипции генов. Оно опосредуется взаимодействием глюкокортикоидов со специфическими глюкокортикоидными внутриклеточными рецепторами. Эти ядерные рецепторы способны связываться с ДНК и относятся к семейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции. Рецепторы глюкокортикоидов обнаружены практически во всех клетках. В разных клетках, однако, количество рецепторов варьирует, они также могут различаться по молекулярной массе, сродству к гормону и другим физико-химическим характеристикам. При отсутствии гормона внутриклеточные рецепторы, которые представляют собой цитозольные белки, неактивны и входят в состав гетерокомплексов, включающих также белки теплового шока. Белки теплового шока способствуют поддержанию оптимальной конформации гормоносвязывающего домена рецептора и обеспечивают высокое сродство рецептора к гормону [10, С.2].

После проникновения через мембрану внутрь клетки глюкокортикоиды связываются с рецепторами, что приводит к активации комплекса. При этом олигомерный белковый комплекс диссоциирует - отсоединяются белки теплового шока и иммунофилин. В результате этого рецепторный белок, входящий в комплекс в виде мономера, приобретает способность димеризоваться. Вслед за этим образовавшиеся комплексы "глюкокортикоид + рецептор" транспортируются в ядро, где взаимодействуют с участками ДНК, расположенными в промоторном фрагменте стероид-отвечающего гена. Это приводит к стимуляции или супрессии образования м-РНК и изменению синтеза различных регуляторных белков и ферментов, опосредующих клеточные эффекты.

Характерной особенностью глюкокортикоидов является иммунодепрессивная активность. В отличие от цитостатиков, иммунодепрессивные свойства глюкокортикоидов не связаны с митостатическим действием, а являются результатом подавления разных этапов иммунной реакции: торможения миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов, подавления активности Т - и B-лимфоцитов, а также угнетения высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона-гамма) из лейкоцитов и макрофагов. Кроме того, глюкокортикоиды снижают образование и увеличивают распад компонентов системы комплемента, блокируют Fc-рецепторы иммуноглобулинов, подавляют функции лейкоцитов и макрофагов [2, С.432].

# ***2.2.4 Антибиотики с иммунодепрессивными свойствами***

Антибиотики грибкового или бактериального происхождения обладают антибактериальным эффектом, нередко связанным с угнетением синтеза нуклеиновых кислот или белка бактерий. Такой эффект часто не представляется специфичным для бактерий, а является общим биологическим феноменом. Некоторые антибиотики, сильные бактериостатические агенты, не стали лекарственными препаратами ввиду их токсичности. Препараты, также использовавшиеся в клинике при злокачественных новообразованиях, блокируют функции Т-клеток в реакциях клеточно-опосредованного иммунитета. Обнаружено, что митомицин С усиливает резистентность в некоторых опухолевых моделях, причем эта устойчивость связана с проявлением "неспецифически" индуцированных Т-супрессорных клеток. Хлорамфеникол останавливает синтез белка, блокируя присоединение РНК-матрицы к рибосомам. У экспериментальных животных хлорамфеникол (в достаточно высоких дозах) подавляет первичный гуморальный ответ. Кроме того, он блокирует вторичный ответ (даже при нормальном развитии первичного) и увеличивает время жизни кожного трансплантата.

Циклоспорин.

Циклоспорин сильно подавляет гуморальную иммунную реакцию, которая заключается в синтезе антител в ответ на антигены. Так, подавляется образование В-лимфоцитами антител к Т-зависимым антигенам. Угнетает клеточный иммунитет, который играет главную роль в отторжении аллотрансплантата и гиперсенситивности замедленного типа. Так называемые сенсибилизированные лимфоциты образуются в ответ на различные антигенные стимулы. Благодаря его избирательным фармакологическим эффектам, включая подавление различных функций фагоцитов, были успешно выполнены некоторые типы трансплантаций, ранее считавшиеся нереализуемыми. Все доступные экспериментальные данные указывают на то, что циклоспорин действует специфически и обратимо именно на лимфоциты, поскольку до сих пор не обнаружено функционального влияния этого препарата на гемопоэтические, фагоцитарные и опухолевые клетки.

Подавляет пролиферативный ответ лимфоидных клеток, активированных in vivo многими антигенами. В отличие от других супрессивных препаратов, таких как азатиоприн и колхицин, он угнетает преимущественно Т-клетки, хотя в более высоких концентрациях он может также подавлять функции В-клеток. Таким образом, препарат влияет на ранние клеточные события, происходящие в иммунокомпетентных лимфоцитах в ответ на митогенные стимулы, останавливая лимфоциты в фазе G0 или в ранней фазе G1 клеточного цикла. Более того, эффект препарата полностью обратим. Циклоспарин сам по себе не обладает агглютинирующим, цитолитическим или стимулирующим действием на лимфоциты [11, С.41].

Циклоспорин подавляет широкий спектр реакций, в которых критическую роль играют иммунокомпетентные клетки. Характер событий, происходящих в лимфоцитах при контакте с циклоспорином, остается не вполне ясным. Все доступные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что соединение обладает специфическим и обратимым действием на лимфоциты.

Препарат обратимо нарушает ранние этапы, следующие напосредственно за распознаванием антигена или митогена. В результате этого Т-клетки остаются в состоянии покоя и неспособны к трансформации и выделению лимфокинов, а следовательно, к индукции и поддержанию иммунного ответа.

Доказано, что он может столь же эффективно подавлять начавшиеся иммунные реакции, например криз отторжения или аутоиммунный рецидив. Этот терапевтический эффект может объясняться тем, что циклоспорин подавляет запускаемое антигенами выделение лимфокинов активированными клетками, а также вмешивается в активацию эффекторных клеток [7, С.127].

# ***2.2.5 Препараты антител***

Антитимоцитарный иммуноглобулин.

Тимоглобулин представляет собой препарат антител кролика к тимоци-там человека. Показан для профилактики и лечения реакций отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени, поджелудочной железы; для лечения апластической анемии [10, С.3].

Тимоглобулин распознает большинство молекул, вовлеченных в каскад активации Т-клеток во время реакции отторжения трансплантата, таких как CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25 и HLA I класса. T-лимфоциты элиминируются из кровотока путем комплемент-зависимого лизиса и, далее, путем Fc-зависимой опсонизации Т-лимфоцитов, механизм которой регулируется моноцитарно-фагоцитарной системой.

Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин, помимо снижения количества Т-лимфоцитов, вызывает активацию других функций лимфоцитов, связанных с их иммунодепрессивной активностью.vitro тимоглобулин активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию (одинаковым образом для субпопуляций CD4+ и CD8+) с синтезом интерлейкина-2 и интерферона гамма, и экспрессией CD25. Это митогенное действие в первую очередь реализуется через CD2-опосредованный каскад. В более высоких концентрациях кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин подавляет пролиферацию лимфоцитов в ответ на действие других митогенов, вызывая при этом посттранскрипционную блокаду синтеза интерферона гамма и CD25, но не снижая секрецию интерлейкина-2.vitro Тимоглобулин не активирует В-лимфоциты.

Низкий риск развития В-клеточной лимфомы объясняется следующими механизмами:

отсутствие активации В-лимфоцитов и, как результат, отсутствием дифференцировки плазмоцитов;

антипролиферативная активность в отношении В-лимфоцитов и определенных лимфобластных клеточных линий.

При проведении курса иммуносупрессии уже через 1 день после начала лечения развивается глубокая лимфопения (снижение количества лимфоцитов более чем на 50% по сравнению с исходным значением). Лимфопения сохраняется в течение всего периода лечения и после окончания курса терапии.

Мониторинг субпопуляций лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 и CD25) подтвердил широкий диапазон специфичности Тимоглобулина к Т-лимфоцитам.

Количество В-лимфоцитов остается практически неизменным. Снижение количества СD4-клеток продолжается в течение очень длительного времени и сохраняется до 6 месяцев, что в результате приводит к инверсии соотношения CD4/CD8 клеток. Результаты ретроспективных клинических исследований свидетельствуют о том, что препарат снижает риск развития острой реакции "трансплантат против хозяина" [5, С.59].

Препарат моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2.

Даклизумаб - препарат моноклональных антител к рецепторам интерлей-кина-2 (ИЛ-2). Подавляет ИЛ-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, угнетает синтез антител и иммунный ответ на антигены. Назначается в комбинации с циклоспорином и глюкокортикоидами. Даклизумаб повышает активность естественных клеток-киллеров - иных клеток иммунной системы [10, С.2].

В заключение раздела по иммуносупрессорам следует кратко выделить основные механизмы, являющиеся мишенями при воздействии используемых сегодня в клинике препаратов.

· Подавление кальциевого обмена, ведущее к нарушению продукции ИЛ-2 Т-клетками, - циклоспорин.

· Подавление синтеза нуклеотидов, снижение митоза и клональной экспансии.

· Подавление функции Т-клеточного распознающего рецептора

· Нарушение передачи сигнала от ИЛ-2 в ядро клетки и его связывания с рецепторами к ИЛ-2.

· Множественный механизм воздействия, характерный для гликокортикоидов и поликлональных антилимфоцитарных глобулинов.

· Адгезивные молекулы - интегрины и селектины, гликолизация которых может быть подавлена под влиянием препаратов [5, С.67].

# ***Заключение***

Целью исследования являлось изучение механизмов действия иммуносупрессивных препаратов.

В ходе исследования мы решили следующие задачи:

) рассмотрели главные представления об иммуносупрессорах; определили сущность иммуносупрессивных препаратов, изучили развитие иммуносупрессоров, определили понятие иммуно биотерапии;

) изучили основные группы иммуносупрессивны препаратов; раскрыли классификацию иммуносупрессивных препаратов; изучили группы иммуносупрессантов и механизм их действия (алкирующие агенты, антиметаболиты, глюкокортикоиды, антибиотики с иммунодепрессивными свойствами, препараты антител.

Все средства, применяемые для воздействия на иммунную систему, известны как иммунобиологические препараты.

В определенных условиях иммунные механизмы, играющие важную роль в защите организма от различных вредных воздействий, могут быть причиной нежелательных реакций.

Основной целью функционирования иммунной системы является контроль над постоянством клеточной и гуморальной среды организма, уничтожение всего генетически чужеродного или дефектного своего. Поэтому представить иммунную систему в нерабочем состоянии невозможно. При полноценной работе иммунной системы даже самые большие изменения ее параметров, по сравнению с нормой здоровых лиц, будут характеризовать переход ее на новый, активный режим работы, а изменения этих показателей будут характеризовать стадию, тяжесть и характер течения патологического процесса.

Иммуносупрессивные препараты весьма эффективны при применении с целью преодоления тканевой несовместимости и лечения аутоиммунных заболеваний. Однако существующие в настоящее время препараты не обладают достаточной избирательностью действия, их применение сопровождается выраженными побочными действиями.

К числу иммуносупрессоров относятся различные классы химических соединений (гликокортикоиды, антиметаболиты, алкилирующие соединения и т.д.). Искусственная иммуносупрессия как метод лечения применяется прежде всего при трансплантации органов и тканей, таких, как почки, сердце, печень, лёгкие, костный мозг.

Классификация иммуносупрессивных препаратов позволила выделить следующие средства цитостатические средства (алкилирующие препараты, антиметаболиты); препараты глюкокортикоидов; антибиотики с иммуносупрессорной активностью: циклоспорин; препараты антител (препараты поликлональных антител: антитимоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин), препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2).

Также мы выделили основные механизмы, являющиеся мишенями при воздействии используемых сегодня в клинике препаратов: подавление кальциевого обмена, ведущее к нарушению продукции ИЛ-2 Т-клетками, - циклоспорин; подавление синтеза нуклеотидов, снижение митоза и клональной экспансии; подавление функции Т-клеточного распознающего рецептора; нарушение передачи сигнала от ИЛ-2 в ядро клетки и его связывания с рецепторами к ИЛ-2; множественный механизм воздействия, характерный для гликокортикоидов и поликлональных антилимфоцитарных глобулинов.

При иммуносупрессивной терапии возрастает опасность развития инфекционных осложнений. Опасность представляют вирусные и грибковые инфекции, а также септические процессы. Они развиваются при наличии дефектов в системах клеточного и гуморального ответа при нарушениях лейкопоэза.

# ***Список использованной литературы***

1. Алешукина, А.В. Медицинская микробиология. Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003 г.

2. Змушко, Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. - СПб: Питер, 2001.

. Иммунология: В 3-х т. Т.2. Пер. с англ. / Под ред.У. Пола. - М.: Мир, 1987 - 1988.

. Павлов, И.Ю., Вахненко Д.В., Москвичев Д.В. Биология. Пособие-репетитор для поступающих в вузы. - Минск: Интерпрессервис. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2002 г.

. Позднеев. Медицинская микробиология. Под ред.В.И. Покровского. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-МЕД., 2004 г.

. Ройт, А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. - М.: Мир, 2000.

. Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. / Под ред.М. М. Дейла, Дж.К. Формена. - М.: Медицина, 1998.

. Руководство по инфекционным болезням. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999 г.

. Стил, Э., Линдли Р., Бландэн Р. Иммуногенетика и эволюция. Пер. с англ. - М.: Мир, 2002.

10. http://www.bibliofond.ru <http://vk.com/away.php?to=http%3A%2F%2Fwww.bibliofond.ru> // База Библиографии

. http://biofile.ru/bio/2218.html // <http://biofile.ru/bio/2218.html%20//> биофайл. научно информационный журнал

. http://knowledge. allbest.ru // <http://knowledge.allbest.ru//> База знаний